



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Estudio de los niveles plasmáticos de adipoquinas en
pacientes con hidradenitis supurativa (acné inversa)**

**Study of plasma levels of adipokines in patients with
hidradenitis suppurativa (acne inversa)**

Autor: Rubén Arlegui Tricio

Director/es: Marcos A. González López

Santander, junio 2019

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 HIDRADENITIS SUPURATIVA.....	4
1.1.1 Concepto	4
1.1.2 Epidemiología	4
1.1.3 Etiopatogenia	5
1.1.4 Manifestaciones clínicas	7
1.1.5 Escala de gravedad	9
1.1.6 Tratamiento general	11
1.1.7 Hidradenitis supurativa y riesgo cardiovascular	13
1.1.8 Hidradenitis supurativa , síndrome metabólico e insulinoresistencia	18
1.2 ADIPOQUINAS	21
1.2.1 Concepto	21
1.2.2 Adiponectina	21
1.2.3 Leptina	22
1.2.4 Resistina	24
1.2.5 Adipoquinas, inflamación e HS	24

2. OBJETIVOS.....	26
2.1 PRINCIPAL.....	27
2.2 SECUNDARIO	27
3. METODOLOGÍA	28
3.1 TIPO DE ESTUDIO.....	29
3.2 PARTICIPANTES	29
3.3 RECOGIDA DE DATOS	30
3.3.1 Datos demográficos	30
3.3.2 Medidas antropométricas.....	31
3.3.3 Estudios analíticos.....	31
3.3.4 Estudios estadísticos	31
4. RESULTADOS	33
5. DISCUSIÓN	38
6. CONCLUSIONES.....	42
7. BIBLIOGRAFÍA.....	44
AGRADECIMIENTOS	60

RESUMEN

Palabras clave:

hidradenitis
supurativa,
adipoquinas,
adiponectina,
resistina, leptina

Introducción: Las adipoquinas son un conjunto de moléculas producidas principalmente por el tejido adiposo. La variación de sus niveles se ha relacionado con diferentes procesos inflamatorios crónicos, entre los que se encuentra la hidradenitis supurativa (HS).

Objetivos: Comparar los niveles plasmáticos de la adiponectina, la leptina y la resistina entre un grupo de pacientes con HS respecto a un grupo control, así como determinar su correlación con la gravedad de la HS.

Metodología: Se realizó un estudio de casos y controles que incluyó 30 pacientes con HS y 30 controles emparejados por edad y sexo. La HS se clasificó de acuerdo con el estadiaje HS-PGA y la escala de Hurley. Los niveles séricos de las adipoquinas se analizaron mediante técnica ELISA.

Resultados: Los pacientes con HS presentaron niveles inferiores de adiponectina ($97,83 \pm 108,83$ vs $271,89 \pm 134,29$ $\mu\text{g mL}^{-1}$; $p < 0,0001$); niveles superiores de leptina ($10,37 \pm 8,56$ vs $3,74 \pm 3,69$ ng mL^{-1} ; $p = 0,001$) y resistina ($158,85 \pm 85,23$ vs $70,97 \pm 67,99$ ng mL^{-1} ; $p < 0,0001$) respecto a los controles. Los niveles de adipoquinas no se correlacionaron de forma significativa con la severidad de la enfermedad.

Conclusiones: Los pacientes con HS presentan un aumento en los niveles plasmáticos de leptina y resistina junto a un descenso de la adiponectina respecto a los controles. No se estableció relación entre la gravedad de la HS y la variación en los valores de las adipoquinas.

ABSTRACT

Key words:

hidradenitis
suppurativa,
adipokines,
adiponectin,
resistin, leptin

Introduction: Adipokines are factors produced mainly by adipose tissue. The variation of their levels have been related to different chronic inflammatory processes, such as hidradenitis suppurativa (HS).

Objectives: To compare the plasma levels of adiponectin, leptin and resistin among a group of patients with HS to those of a control group, as well as to determine its correlation with the severity of HS.

Methodology: A case-control study was conducted. 30 patients with HS were matched by sex and age with 30 controls. The HS was classified according to the HS-PGA staging and the Hurley scale. The serum levels of the adipokines were analyzed by ELISA technique.

Results: Patients with HS presented lower levels of adiponectin ($97,83 \pm 108,83$ vs $271,89 \pm 134,29$ $\mu\text{g mL}^{-1}$; $p < 0,0001$); higher levels of leptin ($10,37 \pm 8,56$ vs $3,74 \pm 3,69$ ng mL^{-1} ; $p = 0,001$) and resistin ($158,85 \pm 85,23$ vs $70,97 \pm 67,99$ ng mL^{-1} ; $p < 0,0001$) regarding the controls. The levels of adipokines did not correlate significantly with the severity of the disease.

Conclusions: Patients with HS have an increase in plasma levels of leptin and resistin along with a decrease in adiponectin compared to controls. No relationship was established between the severity of the HS and the variation in the values of the adipokines.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 HIDRADENITIS SUPURATIVA

1.1.1 Concepto

La hidradenitis supurativa (HS), acné inversa o históricamente también conocida como enfermedad de Verneuil, es una enfermedad cutánea crónica, inflamatoria y debilitante, que se desarrolla en forma de brotes recurrentes de intensidad variable. Generalmente debuta tras la pubertad, presentándose en forma de lesiones profundas de diversa naturaleza, como nódulos subcutáneos o abscesos. Estas lesiones se localizan preferentemente en regiones intertriginosas corporales ricas en glándulas apocrinas, principalmente axilar, inguinal y anogenital⁽¹⁾. Otras zonas como la submamaria, periumbilical, retroauricular o nugal también pueden verse afectadas^(2,3). Sin tratamiento es una enfermedad crónica y progresiva^(4,5) que asocia un deterioro importante de la calidad de vida, depresión e inactividad^(1,4,6).

1.1.2 Epidemiología

La HS ha sido una patología infradiagnosticada a lo largo del tiempo y con un importante retraso diagnóstico^(7,8). No existen estudios de calidad que permitan conocer con certeza la prevalencia de la HS en España, dado que la mayoría analizan población europea o norteamericana⁽⁹⁾. En estos, las cifras oscilan entre el 0,00033% y el 4,1%^(10–15). Esta variabilidad parece justificarse por las diferencias en el diseño de los estudios y en las distintas poblaciones estudiadas⁽¹⁶⁾. La incidencia estimada varía de 4-10 casos por 100.000 personas/año⁽¹⁷⁾. Sin embargo, un reciente estudio en los Estados Unidos, con una base de datos de más de 48 millones de pacientes, encontró una incidencia de 11,4 por 100.000 habitantes⁽¹⁸⁾.

El debut de la enfermedad suele producirse entre la pubertad y los 40 años, frecuentemente en la segunda o tercera década de la vida^(18–20). La mayor prevalencia de la enfermedad se encuentra entre los 18 y 44 años⁽¹⁴⁾. Parece ser que las mujeres pueden presentar una mejoría tras la menopausia. Por este motivo, son varones los que suelen manifestar la enfermedad a partir de los 50 años⁽²⁰⁾.

En cuanto al sexo se refiere, la HS es más frecuente en mujeres respecto a varones, variando esta relación desde 2,6:1^(19,21) a 3,6:1⁽¹⁹⁾ según los diferentes estudios publicados. La implicación de los andrógenos en este hecho no ha sido demostrada^(12,22).

La distribución racial no está ampliamente analizada, pero un reciente estudio en población norteamericana refleja un mayor número de casos en la raza negra⁽²³⁾.

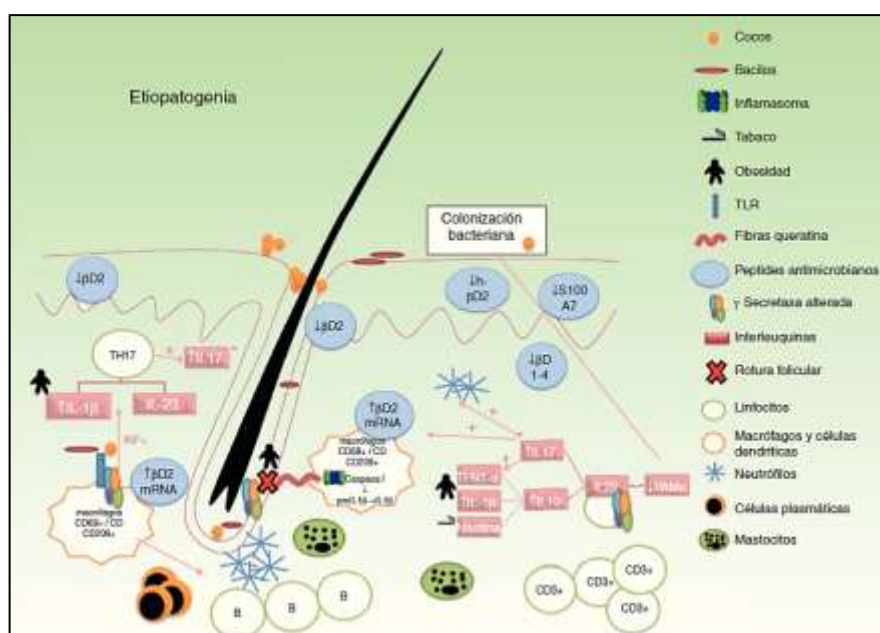
1.1.3 Etiopatogenia

Actualmente la HS es considerada una enfermedad inflamatoria del folículo pilosebáceo. No se conoce con exactitud la etiopatogenia de la enfermedad, pero parece estar asociada a la existencia de una respuesta inmune anormal en una persona genéticamente predispuesta. Además, existen factores exógenos que pueden modificar la evolución de la enfermedad⁽²⁴⁾.

Parece ser que el punto de partida es la oclusión del folículo pilosebáceo provocada por hiperplasia del epitelio folicular e hiperqueratosis^(25,26). La anoxia secundaria a la obstrucción del conducto folicular contribuye a una diferenciación anormal de los queratinocitos⁽²⁷⁾, lo que impide que estas células se separen, y en consecuencia se produce la expansión del conducto folicular. Por otro lado, el estrés mecánico sobre la piel (presión, fricción o cizallamiento), especialmente en las zonas intertriginosas, facilita la fuga de diferentes antígenos capaces de estimular la respuesta inmune. La posterior liberación de distintas citoquinas conduce a la activación de los queratinocitos, los cuales liberan también sus propios mediadores proinflamatorios⁽²⁸⁾. Ya en esta etapa existe perifoliculitis^(25,29). Si tras llegar a este punto, no tiene lugar la reparación de la unidad folicular, el conducto pilosebáceo puede romperse liberando su contenido (pelo, fragmentos de queratina, sebo, bacterias...), lo que facilitaría la llegada de nuevas células inflamatorias⁽²⁸⁾.

En resumen, la secuencia de acontecimientos que determina el desarrollo de las lesiones características de la HS se produce como sigue (véase figura 1)⁽⁹⁾: 1) hiperqueratosis y oclusión folicular; 2) dilatación del folículo pilosebáceo; 3) ruptura y salida del material folicular a la dermis; 4) reacción inflamatoria secundaria; 5) llegada de células inflamatorias y secreción de nuevas citoquinas alargando el proceso. Sin embargo, aún no se conoce con certeza cuál es el mecanismo responsable de la inflamación crónica que acontece en el folículo pilosebáceo, y en la posterior formación de abscesos y trayectos fistulosos⁽⁹⁾.

Figura 1. Factores predisponentes de HS. Extraído de Martorell et al⁽⁹⁾.



Recientes estudios han demostrado una implicación importante del sistema inmune en la patogenia de la HS^(24,30). Este hecho se refuerza por las similitudes entre esta enfermedad y la enfermedad de Crohn (EC), en la que se cree que interviene una desregulación del sistema inmune innato y adaptativo. Ambas entidades comparten características histológicas, y existe una asociación epidemiológica bien establecida entre ellas^(31,32). Además, tanto la HS como la EC responden al tratamiento contra el factor de necrosis tumoral α (TNF α)^(28,33–39).

Varias investigaciones han demostrado un incremento en la expresión de diferentes citoquinas proinflamatorias, como el TNF α , el cual presenta un aumento de su concentración en el suero⁽⁴⁰⁾ y en lesiones de pacientes con HS⁽⁴¹⁾. También se ha evidenciado un aumento de interleucina (IL) IL-1 β ⁽⁴¹⁾ e IL-17⁽³³⁾ y un déficit de IL-22 e IL-20 en lesiones propias de la enfermedad⁽⁴²⁾. El incremento de los niveles en suero de TNF α y de IL-6 se relaciona con una respuesta inflamatoria sistémica, la cual podría estar implicada en la patogenia de la HS⁽⁴³⁾. La IL-22 y la IL-20 son conocidas por estimular la expresión de proteínas antimicrobianas, como se ha demostrado en modelos de epidermis humana sometidos a condiciones inflamatorias^(42,44). Curiosamente, en las lesiones de HS con deficiencia de IL-22 se ha evidenciado un aumento de los niveles de IL-10⁽⁴²⁾. Es bastante probable que además del TNF α , las bacterias y el material contenido en la unidad pilosebácea induzcan la expresión de IL-10, la cual inhibe la síntesis de IL-22. A su vez, la menor producción de ésta limita la expresión de IL-20 por parte del queratinocito. Todo este complejo engranaje parece facilitar la persistencia bacteriana y la inflamación crónica⁽⁴⁵⁾.

Existen una serie de factores que pueden estar involucrados en el desarrollo y/o exacerbación de la enfermedad. La susceptibilidad genética, el estrés mecánico sobre la piel, la obesidad, el tabaquismo, diferentes factores hormonales, las bacterias y algunos fármacos pueden jugar un papel importante⁽⁹⁾. La obesidad y el tabaquismo se relacionan además con un mayor riesgo cardiovascular por lo que serán analizados más tarde.

Genética: se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes con HS tienen algún familiar afectado⁽⁴⁶⁾. Pacientes con HS de inicio precoz (antes de los 13 años) parecen ser más propensos a presentar antecedentes familiares de esta enfermedad⁽⁴⁷⁾. El patrón de herencia más habitual es autosómico dominante (AD) y los genes alterados se localizan en el locus 1p21.1-1q25.3^(46,48).

Se han encontrado mutaciones inactivadoras en genes que codifican componentes del complejo gamma-secretasa, como la presenilina I (PSEN1), el potenciador de presenilina II (PSENEN) o la nicastrina (NCSTN) en familias que sufrían formas graves y atípicas. Estas mutaciones se han relacionado con alteraciones epidérmicas y foliculares en ratones^(49–51). La gamma-secretasa es una estructura proteica intramembranosa que escinde múltiples proteínas transmembrana, entre las que se encuentran los receptores Notch^(50,52–54). Este complejo escinde el dominio intracelular de Notch, receptor transmembrana que interviene en la diferenciación queratinocítica⁽⁵²⁾. Diferentes polimorfismos en el gen que codifica para el TNF también pueden asociarse con una mayor susceptibilidad para el desarrollo de la HS⁽⁵⁵⁾.

Estrés mecánico: las fuerzas de presión, fricción o de cizallamiento en piel intertriginosa probablemente favorecen la aparición de lesiones por oclusión y rotura folicular^(3,9,28).

Factores hormonales: se sugiere una probable influencia hormonal debido a la aparición de algunos casos de HS en sujetos prepúberes, y a la mejoría clínica experimentada durante el tratamiento con antiandrógenos en algunos pacientes⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾. Además, se han descrito brotes perimenstruales y mejoras de la enfermedad durante el embarazo en algunas mujeres⁽⁶⁰⁾. Sin embargo, la implicación de la hiperandrogenemia en la HS no ha sido totalmente demostrada^(12,22).

Bacterias: el papel de las bacterias sigue siendo objeto de debate. Los cultivos de lesiones íntegras de HS son generalmente estériles; sin embargo, lesiones crónicas o abiertas al exterior pueden presentar gran variedad de microorganismos (estafilococos, estreptococos, gram negativos y anaerobios). Los más frecuentes son los estafilococos coagulasa negativos^(61,62). La existencia de biofilm en los folículos pilosos y en los trayectos fistulosos de pacientes con HS ha sido documentada en diversos estudios^(41,63-65). Parece ser que el biofilm puede suponer un estímulo inflamatorio para la síntesis de citoquinas a partir del reconocimiento de patógenos por receptores *Toll-like* (TLR) de los macrófagos⁽⁶⁵⁾, lo que puede facilitar la persistencia de la inflamación^(66,67). El estudio de Ring *et al*⁽⁶⁸⁾ demostró diferencias significativas en el microbioma de la piel afectada y no afectada de HS entre pacientes con la enfermedad y controles sanos.

Fármacos: algunos medicamentos como la isotretinoína, el litio o los anticonceptivos orales pueden precipitar la aparición de brotes de HS⁽⁶⁹⁾. Los tratamientos anti TNF α y otros fármacos biológicos empleados en ciertas enfermedades inflamatorias crónicas pueden producir HS de forma paradójica como efecto adverso del tratamiento⁽⁷⁰⁾.

1.1.4 Manifestaciones clínicas

La HS es una enfermedad heterogénea que habitualmente se presenta en forma de lesiones inflamatorias, profundas y dolorosas que incluyen nódulos, fístulas y abscesos⁽⁶⁾ (véase figura 2)⁽⁹⁾. Los síntomas predominantes son el dolor, el prurito y la secreción maloliente⁽⁷¹⁾.

Figura 2. Manifestaciones clínicas de HS. Extraído de Martorell *et al*⁽⁹⁾.



La enfermedad afecta principalmente áreas intertriginosas corporales, siendo axilas, ingles, glúteos, y las regiones perianal, perineal, mamaria y submamaria las localizaciones más frecuentemente implicadas. La distribución de la enfermedad puede verse influida por el sexo. En mujeres destaca la afectación axilar, submamaria e inguinal, mientras que en los varones las áreas más afectadas son la glútea, la perianal y localizaciones atípicas como la retroauricular y la región de la nuca^(47,72,73).

La HS puede cursar en forma de brotes recurrentes o puede evolucionar hacia un estado inflamatorio crónico con formación de trayectos fistulosos, fibrosis dérmica y cicatrices. Los brotes de la enfermedad se relacionan con un incremento del dolor y la supuración, y en el sexo femenino ocurren justo antes de la menstruación hasta en un 40% de los casos. Sin medicación mejoran en unos 7-10 días⁽⁷⁴⁾.

Las cicatrices axilares o inguinales queloides «en puente» o «en cuerda» y los dobles comedones son patognomónicas de la enfermedad. La presencia de cicatrices atróficas, en panal de abejas o en malla también son muy representativas⁽⁴⁾.

Las lesiones primarias de la HS son los nódulos inflamatorios. Las fístulas, los comedones y las cicatrices son el resultado de una evolución crónica y recurrente de la enfermedad.

Nódulos inflamatorios: se trata de lesiones dolorosas que en función de su tamaño y localización pueden alterar la calidad de vida de estos pacientes⁽⁷⁵⁾. Después de un período de tiempo variable suelen progresar hacia la formación de abscesos que pueden abrirse a la superficie de la piel de manera espontánea (o como un resultado de la manipulación por el paciente), produciendo la salida del material contenido en la unidad pilosebácea. El dolor a menudo mejora tras esto. Otros nódulos remiten sin drenaje, generalmente tras una o varias semanas⁽²⁰⁾.

Fístulas: son manifestaciones típicas de pacientes con HS de larga evolución. Se trata de lesiones que no siempre son palpables y que frecuentemente presentan un drenaje seropurulento intermitente y maloliente⁽⁷⁶⁾.

Comedones: los comedones abiertos aparecen frecuentemente en HS de larga evolución y suelen presentarse de forma característica como comedones de dos cabezas o dobles comedones⁽⁷⁷⁾. Estas estructuras a menudo reflejan un daño terminal en la unidad folicular con la pérdida asociada de la glándula sebácea y del cabello⁽⁷⁸⁾.

Cicatrices: pueden dar lugar al desarrollo de bandas fibróticas. En zonas como la axila pueden provocar una disminución de la movilidad del brazo o la obstrucción linfática, lo que favorece el linfedema. En caso de afectación del área inguinal puede aparecer también el linfedema, en este caso localizado en el pubis o en la vulva en las mujeres, y en la región escrotal o en el pene en los varones⁽⁷⁹⁾.

La HS se asocia con un gran deterioro en la calidad de vida. El impacto en la calidad de vida de los pacientes ha sido evaluado mediante el cuestionario Dermatology Life Quality Index (DLQI), alcanzando puntuaciones superiores a los de otros trastornos dermatológicos⁽⁴⁾. Los pacientes destacan problemas asociados al contacto interpersonal en relación con la apariencia y el olor de las lesiones. Esto provoca reacciones emocionales y afectivas que

favorecen el aislamiento social. Además, puede afectar al rendimiento en las tareas habituales de la vida diaria o incluso derivar en abstencionismo y pérdida de la actividad laboral⁽⁸⁰⁾. Varios estudios demuestran un aumento de la incidencia de depresión en pacientes con HS⁽⁸¹⁻⁸⁴⁾.

1.1.5 Escalas de gravedad

Actualmente existen diferentes sistemas de clasificación de la HS. El modelo más utilizado en la práctica clínica diaria es la estadificación de Hurley. Sin embargo, existen otros sistemas de valoración útiles como los de Sartorius y Sartorius modificado, el *Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment* (HS-PGA), o el *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR), entre otros. Algunas de estas escalas como la HS-PGA o la HiSCR están adquiriendo un protagonismo cada vez mayor para valorar la evolución y respuesta al tratamiento en estos pacientes⁽⁹⁾.

Estadificación de Hurley: este modelo clasifica a los pacientes en tres niveles de gravedad (véase figura 3)⁽⁹⁾. Es una escala de valoración muy extendida gracias a su sencillez y rapidez de uso. Sin embargo, tiene sus limitaciones pues no tiene en cuenta el número de zonas afectadas por la enfermedad ni la cantidad de lesiones en cada área. Además, tiene en cuenta manifestaciones residuales como las cicatrices, por lo que no es útil para evaluar la respuesta al tratamiento⁽⁹⁾.

Figura 3. Estadificación de Hurley. Modificado de Martorell et al⁽⁹⁾.

Estadio	Abscesos	Tractos fistulosos/cicatrización
I	Uno o más	No
II	Separados en el espacio y recurrentes	Escasa afectación
III	Múltiples	Múltiples

Puntuación de Sartorius (*Hidradenitis suppurativa score* o *Sartorius score*): se trata de un nuevo modelo de estadificación más detallado, que otorga una puntuación según las regiones afectadas de HS, el número y el tipo de lesiones presentes en cada zona (absceso, fístula drenante, fístula no drenante, nódulo inflamatorio, nódulo no inflamatorio, cicatriz hipertrófica), la distancia existente entre 2 lesiones relevantes y la presencia de piel sana entre dos lesiones. De la suma de todos estos se obtiene la puntuación global^(85,86).

Puntuación de Sartorius score modificado: varios años después, la puntuación de Sartorius original fue modificada por el propio Sartorius (Sartorius score modificado)^(63,85,86). Este sistema pretende alcanzar una mayor utilidad en la valoración de la respuesta al tratamiento. Esta escala considera los mismos factores que la original, pero se dirige a la valoración de lesiones inflamatorias (nódulos y fístulas) en 3 localizaciones (axilas, ingles y glúteos). La valoración es por áreas, y se obtiene una puntuación para cada región y una general. Además, se sugiere valorar el dolor mediante una escala visual analógica (EVA) y a través de la cuantificación del número de forúnculos que ha sufrido el paciente en el último mes⁽⁸⁷⁾ (véase figura 4)⁽⁹⁾.

Como inconvenientes, no valora individualmente la región submamaria⁽⁹⁾ y su uso está limitado en casos graves donde las lesiones acaban confluyendo⁽⁸⁸⁾.

Figura 4. Sartorius score modificado. Extraído de Martorell et al⁽⁹⁾.

Puntos	Puntos	El dermatólogo anota
<i>Axila derecha</i> Nódulos y fistulas Distancia máxima Hurley III sí/no	<i>Axila izquierda</i> Nódulos y fistulas Distancia máxima Hurley III sí/no	
<i>Ingle derecha</i> Nódulos y fistulas Distancia máxima Hurley III sí/no	<i>Ingle izquierda</i> Nódulos y fistulas Distancia máxima Hurley III sí/no	<p>Las regiones afectadas: axilar, inguinal, glútea (derecha/izquierda), u otras áreas; 3 puntos por área</p> <p>El número y tipo de lesiones, con su puntuación correspondiente (nódulo 1 punto, fistula 6 puntos) en cada zona</p> <p>La distancia mayor entre 2 lesiones relevantes (o tamaño si la lesión es única) en cada zona: < 5 cm, 1 punto; 5-10 cm, 3 puntos; > 10 cm, 9 puntos</p> <p>Si las lesiones están separadas por piel normal: sí, 0; no (= Hurley III), 9 puntos</p> <p>Se anotan y se suman las puntuaciones de cada área para resultar en la puntuación total del paciente</p> <p>El dolor o molestia de la lesión más sintomática en el momento de la consulta se valora mediante una (VAS), del 0 al 10</p>
<i>Región glútea derecha</i> Nódulos y fistulas Distancia máxima Hurley III sí/no	<i>Región glútea izquierda</i> Nódulos y fistulas Distancia máxima Hurley III sí/no	
<i>Otras localizaciones</i> Nódulos y fistulas Distancia máxima Hurley III sí/no	Suma total	
Parámetros	Puntos/ parámetro	
1. Número de zonas afectadas	3	
Tres puntos por zona		
2. Número y gravedad de las lesiones:		
Nódulos	1	
Fistulas	6	
3. Distancia mayor entre 2 lesiones relevantes (o tamaño si la lesión es única)		
< 5 cm	1	
5-10 cm	3	
> 10 cm	9	
4. ¿Están todas las lesiones claramente separadas por piel normal?		
Sí	0	
No (Hurley III)	9	
Reportado por el paciente (no incluido en el score):		
Número de forúnculos durante el último mes	___	
Dolor de la lesión más sintomática	___	
Escala visual analógica (VAS [0-10])		

Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment (HS-PGA): es una de las herramientas más empleadas en ensayos clínicos para valorar la respuesta al tratamiento médico. Clasifica a los pacientes en seis categorías según su gravedad, considerando el número total de abscesos, fístulas, nódulos inflamatorios y no inflamatorios presentes (sumando todas las zonas afectadas por la enfermedad)⁽⁸⁹⁾. Facilita el seguimiento, pero presenta el inconveniente de valorar de forma conjunta todas las áreas afectadas (véase figura 5)⁽⁹⁾.

Figura 5. HS-PGA. Extraído de Martorell et al⁽⁹⁾.

Categoría	Descripción
Sin lesiones	0 ABS, 0 DF, 0 IN, 0 NIN
Mínimo	0 ABS, 0 DF, 0 IN, ≥ 1 NIN
Leve	0 ABS, 0 DF, < 5 IN 1 (ABS o DF), 0 IN
Moderado	0 ABS, 0 DF, ≥ 5 IN 1 (ABS o DF), ≥ 1 IN 2-5 (ABS o DF), < 10 IN
Severo	2-5 (ABS o DF), ≥ 10 IN
Muy severo	> 5 (ABS o DF)

ABS: abscesos; DF: fistula drenante; IN: nódulos inflamatorios; NIN: nódulos no inflamatorios.

Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR): se trata de un nuevo estimador de la respuesta al tratamiento médico, persigue cuantificar la gravedad de la HS y establecer un objetivo clínico⁽⁹⁰⁾.

El HiSCR se define como una disminución $\geq 50\%$ del número de lesiones inflamatorias (suma de abscesos y nódulos inflamatorios), sin aumento del número de abscesos o fístulas drenantes respecto a la situación basal del paciente⁽⁹⁰⁾.

Esta escala es de gran utilidad pues solo tiene en cuenta las lesiones inflamatorias (dinámicas), excluyendo lesiones residuales como las cicatrices (véase figura 6)⁽⁹⁾.

Figura 6. Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)
Extraído de Martorell et al⁽⁹⁾.

$\geq 50\%$ de reducción desde basal del número total de abscesos y nódulos inflamatorios (AN) No aumento del número de abscesos No aumento del número de fístulas drenantes
--

1.1.6 Tratamiento general

El abordaje terapéutico de la HS resulta complejo y requiere de una atención multidisciplinar e individualizada. Existen numerosas alternativas terapéuticas, las cuales pueden emplearse en monoterapia o combinadas⁽⁹¹⁾. Dado que la enfermedad se asocia a un importante componente inflamatorio sistémico, el tratamiento se fundamenta en el manejo adecuado de la inflamación, que en ocasiones puede acompañarse de cirugía (véase figura 7)⁽⁹²⁾. A excepción del adalimumab, la gran mayoría de las opciones terapéuticas no presentan indicación específica para esta entidad⁽⁹¹⁾.

Medidas generales: el control de los posibles factores desencadenantes y exacerbantes de la HS resulta fundamental para lograr un manejo integral de la enfermedad. De este modo, es muy aconsejable el cese del hábito tabáquico, la disminución del peso, el

control de los factores de riesgo cardiovascular, evitar el empleo de sustancias irritantes en el área afectada y aconsejar la depilación láser en lugar del rasurado⁽¹⁾. También debe recomendarse el empleo de ropa amplia⁽⁹¹⁾ y se debe facilitar el apoyo psicológico a estos pacientes⁽⁹²⁾.

Tratamiento sintomático: el dolor es el síntoma más limitante. Inicialmente se recurre al empleo de antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol vía oral. En ciertos pacientes la aplicación de hielo local, el empleo tópico de lidocaína al 5% o de diclofenaco en gel al 1% pueden resultar de utilidad. Otras personas refieren mejoría inmediata tras drenar los abscesos⁽⁹³⁾. Algunos pacientes manifiestan como síntoma principal el prurito, en estos el empleo de corticoides tópicos o de antihistamínicos orales clásicos parece resultar eficaz⁽⁹⁴⁾.

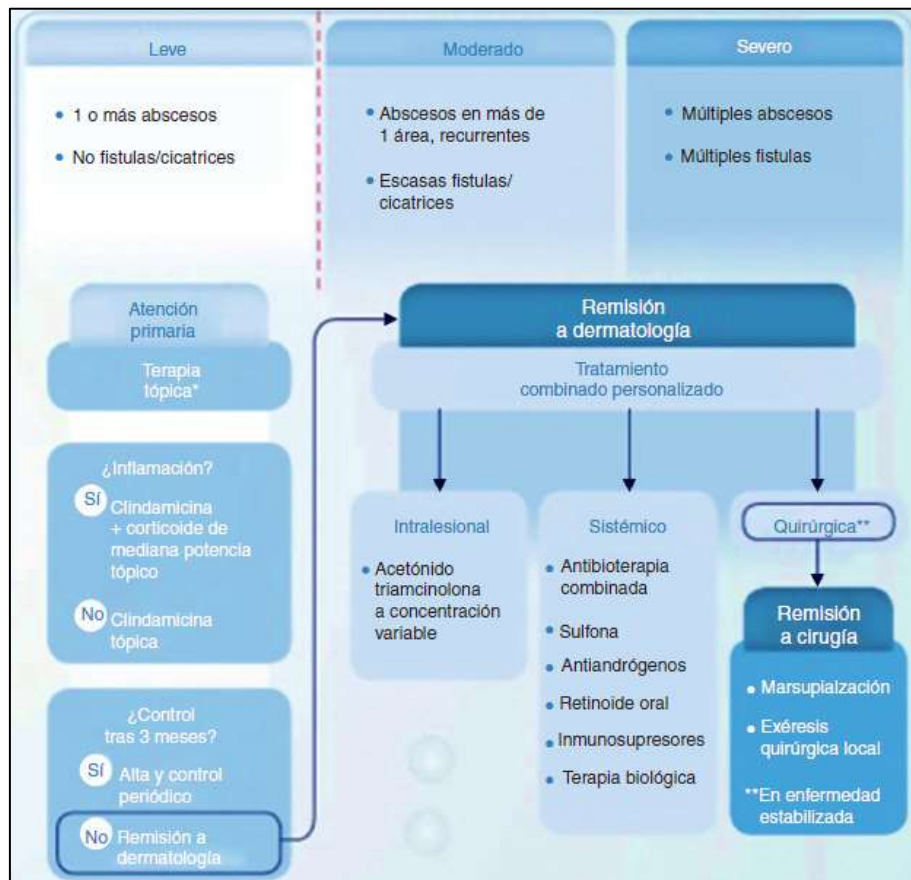
Tratamiento local: la clindamicina tópica al 0,1% cada 12h destaca como opción terapéutica local no invasiva para pacientes con Hurley I o Hurley II leve. Por otro lado, el resorcinol tópico al 15% en pacientes con Hurley I o II reduce el dolor y la duración de las lesiones inflamatorias^(1,17,95). En cuanto al tratamiento local invasivo, el empleo de corticoides intralesionales como el acetónido de triamcinolona, puede lograr la resolución del nódulo inflamatorio en 48-72h en lesiones agudas y localizadas⁽¹⁾.

Tratamientos sistémicos de primera línea: el empleo combinado de clindamicina y rifampicina (300mg de cada fármaco cada 12h vía oral durante 10 semanas) es ampliamente utilizado con independencia del estadio de Hurley⁽¹⁾. Otros antibióticos útiles son la doxiciclina o la minociclina y las combinaciones de rifampicina con moxifloxacino y/o metronidazol^(1,17,95). La acitretina oral y la dapsona son otras opciones válidas para el control de la HS⁽⁹²⁾.

Tratamientos biológicos de primera línea: adalimumab e infliximab son los fármacos biológicos más eficaces gracias a su efecto anti TNF α ⁽⁹⁶⁾. Adalimumab es considerado el tratamiento más específico de la HS^(89,96,97) y es la opción terapéutica prioritaria en HS Hurley II refractaria o moderada-severa y Hurley III⁽⁹²⁾. Se propone la siguiente pauta: semana 0, 160 mg; semana 2, 80 mg; a partir de la semana 4, 40 mg semanales^(89,98-100). Para el infliximab se emplean pautas intensificadas a dosis de 5mg/kg mensuales⁽¹⁰¹⁾.

Tratamiento quirúrgico: aunque no existen ensayos clínicos que evalúen su efectividad⁽³⁾, la cirugía está indicada en caso de nódulos aislados, fístulas localizadas y en casos graves extensos que respondan mal al tratamiento médico^(1,3,102). Las técnicas quirúrgicas son: a) incisión y drenaje; b) deroofing y marsupialización; c) extirpación localizada o extensa. La modalidad quirúrgica empleada y los márgenes a resear serán determinados en función de la región corporal alterada y el grado de afectación⁽⁹²⁾.

Figura 7. Algoritmo terapéutico de HS. Extraído de Martorell et al⁽⁹²⁾.



1.1.7 Hidradenitis suppurativa y riesgo cardiovascular

Diferentes estudios sugieren que los pacientes con HS asocian factores de riesgo cardiovascular en mayor grado que los controles sanos⁽¹⁰³⁾. Existen varios factores asociados:

Obesidad: el exceso de peso es más frecuente en pacientes con HS que en la población general⁽¹⁰³⁾. La obesidad puede contribuir a la formación de pliegues cutáneos, a la irritación mecánica y a favorecer un aumento de la humedad, exacerbando o manteniendo la evolución de la enfermedad⁽¹⁶⁾.

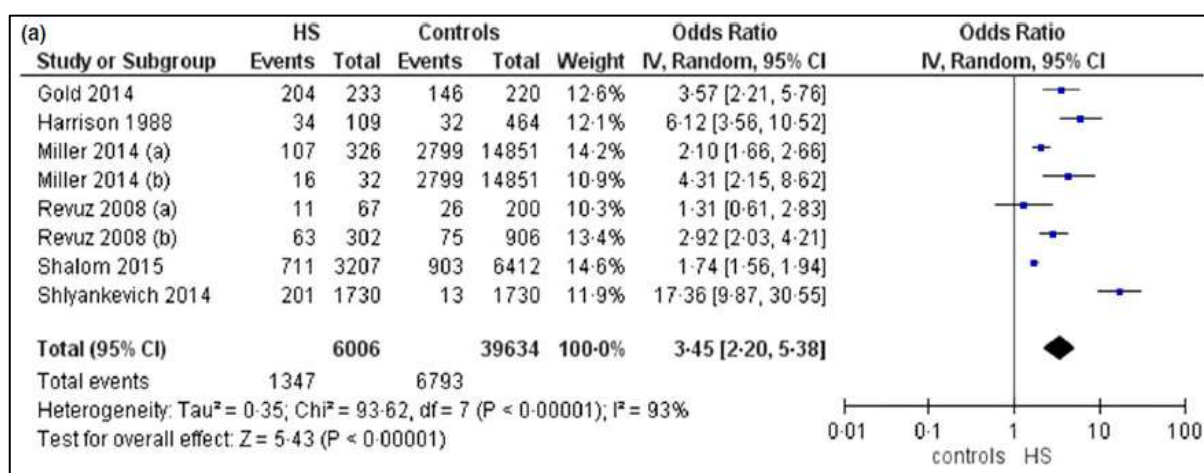
Por otro lado, los cambios hormonales asociados a la obesidad pueden provocar un incremento de los niveles de andrógenos lo que puede favorecer el taponamiento folicular⁽¹⁰⁴⁾.

Recientes estudios confirman que la reducción del peso puede disminuir la prevalencia y la gravedad de la HS^(63,105). El pronóstico a largo plazo también parece estar influido por la obesidad, existiendo casos de remisión espontánea en pacientes que disminuyen su peso⁽¹⁰⁶⁾. También se ha demostrado que la obesidad influye en el efecto de los tratamientos. Curiosamente, existen tasas de recurrencia mayores tras cirugía láser en personas con un

índice de masa corporal (IMC) más elevado⁽¹⁰⁷⁾. También el peso de los pacientes puede influir en los tratamientos anti TNF⁽¹⁷⁾.

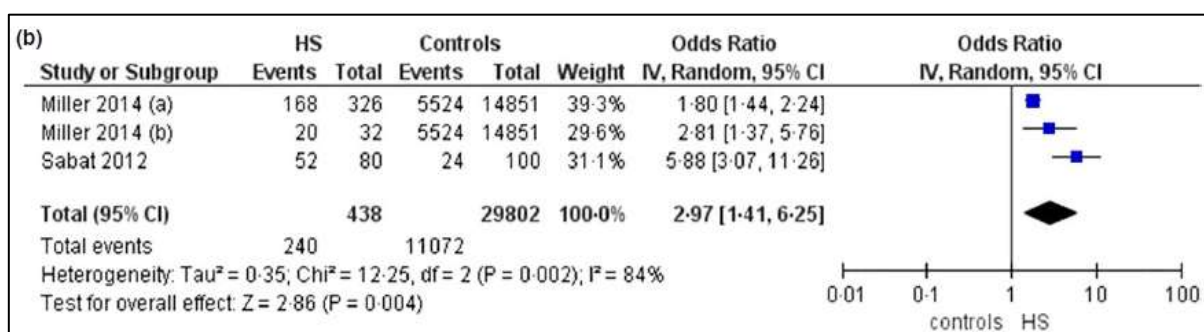
Varios estudios han encontrado una correlación positiva entre el aumento del IMC y la severidad de la enfermedad^(21,63,71,84,108,109). Según el metaanálisis llevado a cabo por Tzellos *et al*⁽¹⁰³⁾, en la que se analizan ocho estudios con 6006 pacientes afectados de HS y 24783 controles, se demuestra una asociación estadísticamente significativa entre HS y obesidad, OR 3,45 (IC 95% 2,20-5,38; $p < 0.001$), considerando como obesidad un IMC $> 30 \text{ kg m}^{-2}$ (véase figura 8)⁽¹⁰³⁾.

Figura 8. Asociación HS-obesidad. Extraído de Tzellos *et al*⁽¹⁰³⁾.



Tres estudios con un total de 438 pacientes con HS y 14951 controles analizaron la asociación de HS y obesidad central (circunferencia abdominal $> 102 \text{ cm}$ en mujeres, $> 88 \text{ cm}$ en varones) demostrándose una asociación estadísticamente significativa OR 2,97 (IC 95% 1,41-6,25; $p = 0,004$)(véase figura 9)⁽¹⁰³⁾.

Figura 9. Asociación HS-obesidad central. Extraído de Tzellos *et al*⁽¹⁰³⁾.

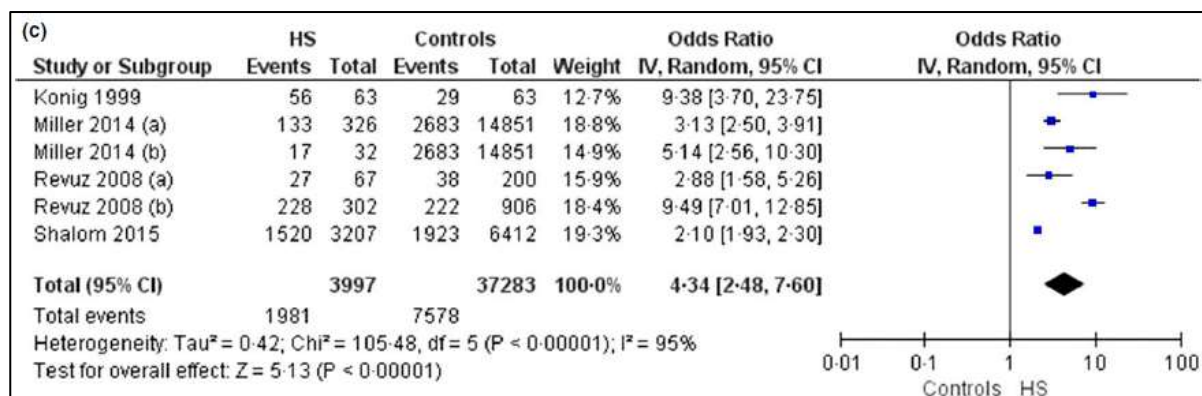


Tabaquismo: existe una clara asociación entre el tabaco y la HS. La mayoría de los afectados son fumadores^(15,63,81,109,110). Un estudio americano que incluyó alrededor de cuatro

millones de fumadores de tabaco y aproximadamente ocho millones de no fumadores encontró una incidencia de HS superior (0,2% vs 0,1%)⁽¹¹¹⁾.

Según el metaanálisis llevado a cabo por Tzellos *et al* en la que se analizan seis estudios con 3997 pacientes con HS y 22432 controles, se demuestra una significación estadística entre HS y tabaquismo activo, OR 4,34 (IC 95% 2,48-7,60; $p < 0,001$)(véase figura 10)⁽¹⁰³⁾.

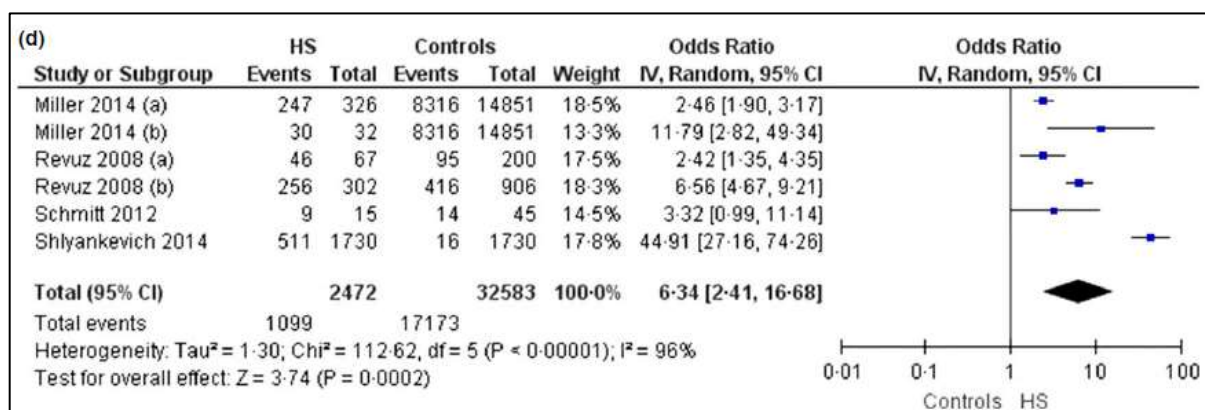
Figura 10. Asociación HS-tabaquismo activo. Extraído de Tzellos *et al*⁽¹⁰³⁾.



La asociación del tabaco con la gravedad de la HS, y el efecto del cese de este hábito en el pronóstico y la eficacia del tratamiento es menos visible que para la obesidad. No obstante, se debe insistir en el abandono de su consumo en todos los pacientes debido a su posible papel patogénico en esta enfermedad y a su clara implicación en muchos otros procesos que podrían empeorar el pronóstico de la HS⁽¹⁰³⁾.

Del mismo modo, seis estudios con un total de 2472 pacientes con HS y 17732 controles evidenciaron una asociación estadísticamente significativa entre HS e historia de tabaquismo, OR 6,34 (IC 95% 2,41-16,68; $p < 0,001$)(véase figura 11)⁽¹⁰³⁾.

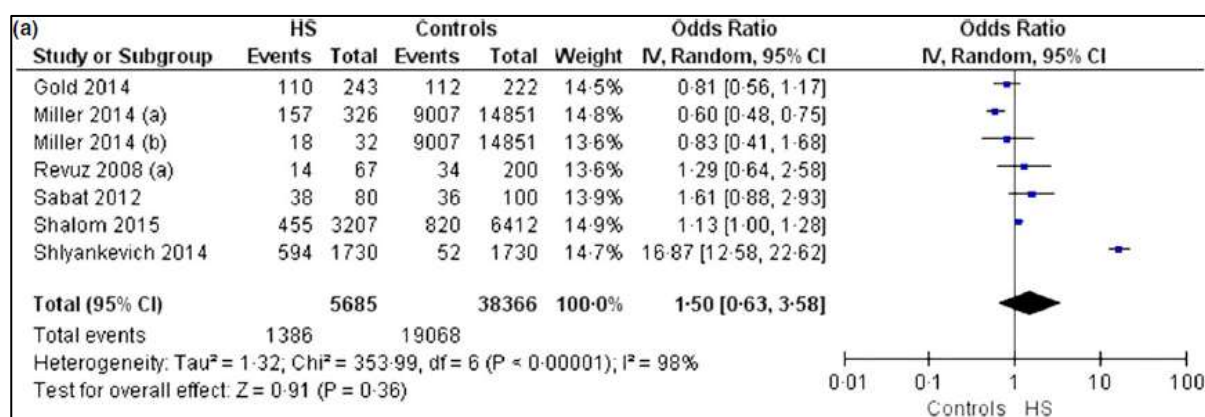
Figura 11. Asociación HS-historia de tabaquismo. Extraído de Tzellos *et al*⁽¹⁰³⁾.



Algunos estudios han demostrado una mayor severidad de la enfermedad en fumadores respecto a no fumadores^(63,81). Los efectos estimulantes de la nicotina y otros componentes del tabaco parece ser que contribuyen a la oclusión folicular, favorecen la quimiotaxis de neutrófilos y la síntesis de TNF α por los queratinocitos^(33,112). La nicotina también estimula la sobreproducción de IL-10⁽¹¹³⁾, y se asocia con la alteración de la vía de señalización de la gamma-secretasa y Notch⁽¹¹⁴⁾, relacionándose todos ellos con el desarrollo de la enfermedad.

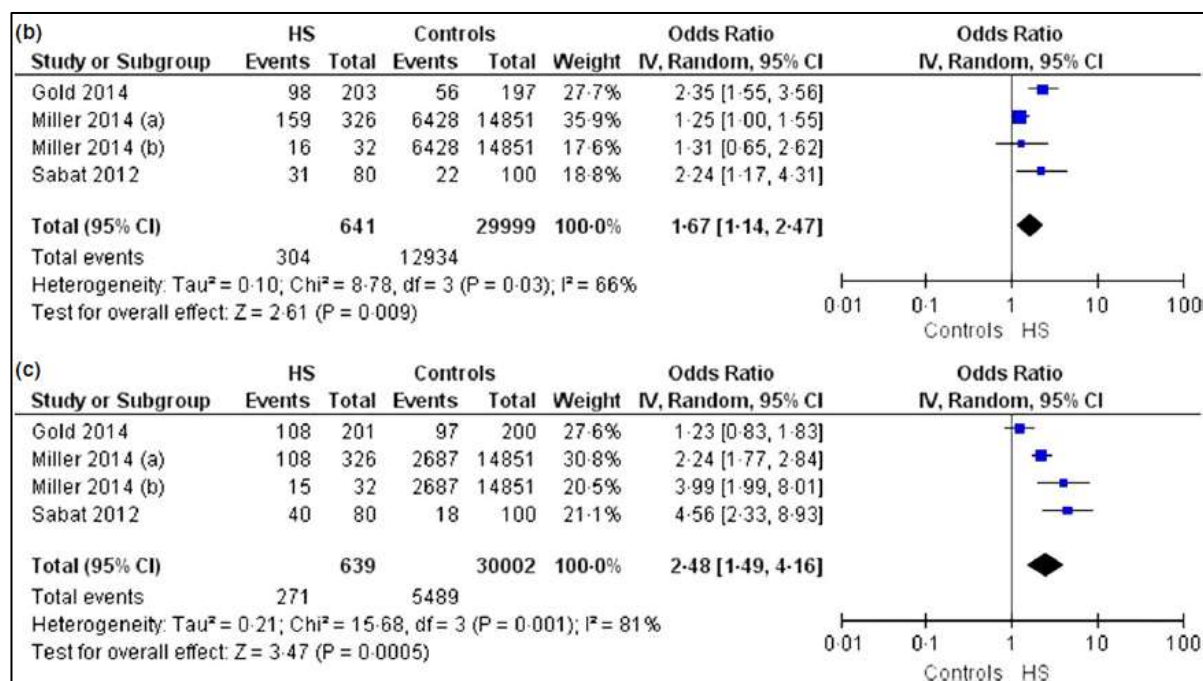
Hipertensión: los resultados del metaanálisis llevado a cabo por Tzellos *et al*⁽¹⁰³⁾ no demostraron una asociación estadísticamente significativa entre HS e hipertensión. Sin embargo, algunos de los estudios incluidos en esa revisión, como los elaborados por Shlyankevich *et al*⁽¹¹⁵⁾ y Shalom *et al*⁽¹⁰⁸⁾ sí que encontraron una asociación significativa entre ambos factores (véase figura 12)⁽¹⁰³⁾.

Figura 12. Asociación HS-hipertensión. Extraído de Tzellos *et al*⁽¹⁰³⁾.



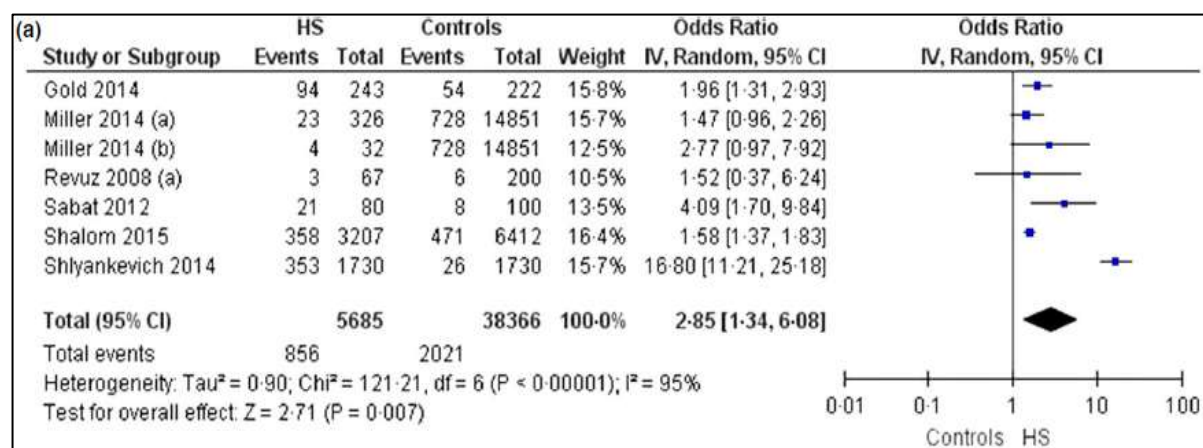
Dislipemia: según el metaanálisis llevado a cabo por Tzellos *et al*⁽¹⁰³⁾ en el que se analizan cuatro estudios con un total de 641 pacientes con HS y 15148 controles, se demuestra significación estadística entre HS e hipertrigliceridemia, OR 1,67 (IC 95% 1,14-2,47; p = 0,009). También se analizaron cuatro estudios con un total de 639 pacientes con HS y 15151 controles para valorar la asociación con la disminución de los niveles de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Se evidenció una OR 2,48 (IC 95% 1,49-4,16; p < 0,001)(véase figura 13)⁽¹⁰³⁾.

Figura 13. Asociación HS-dislipemia. Extraído de Tzellos et al⁽¹⁰³⁾.



Diabetes mellitus (DM): según Tzellos et al⁽¹⁰³⁾ quienes analizaron siete estudios con un total de 5685 pacientes con HS y 23515 controles, la presencia de DM se asocia de manera significativa con la HS, OR 2,85 (IC 95% 1,34-6,08; $p = 0,007$)(véase figura 14)⁽¹⁰³⁾.

Figura 14. Asociación HS-diabetes mellitus. Extraído de Tzellos et al⁽¹⁰³⁾.



El aumento en suero de insulina y del factor de crecimiento insulínico (IGF) contribuyen a la hipersensibilización de los receptores de andrógenos foliculares en los pacientes con HS, lo que parece influir en la evolución de la enfermedad⁽⁴⁹⁾. Esta circunstancia

se fortalece por el hecho de que el tratamiento con metformina puede mejorar la HS^(116,117). La metformina disminuye la producción de glucosa hepática y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación de glucosa periférica. Aunque la metformina en la HS actúa por un mecanismo aún desconocido, se ha sugerido que los efectos beneficiosos de este fármaco podrían deberse a la reducción de la insulinoresistencia (IR) que está presente en algunos pacientes con la enfermedad⁽¹¹⁶⁾.

A la vista de todos estos resultados queda de manifiesto la necesidad de realizar un screening en pacientes con HS para la búsqueda de factores de riesgos cardiovascular⁽¹⁰³⁾.






1.1.8 Hidradenitis supurativa, síndrome metabólico e insulinoresistencia

Síndrome metabólico (SM): la inflamación crónica que subyace bajo ciertas enfermedades se asocia con la aparición de distintas alteraciones metabólicas como la obesidad central, la hipertensión, el incremento de la glucemia en ayunas, la elevación de los triglicéridos (TG), y la disminución de las HDL^(118,119). Bajo esta combinación de parámetros se encuentra el SM, una entidad multifactorial que predispone a los individuos al desarrollo de DM tipo 2 y enfermedades cardiovasculares^(120–122), lo que contribuye a reducir la esperanza de vida de los pacientes que lo padecen^(15,16,115,121,123–127).

Diferentes estudios han demostrado la presencia de parámetros inflamatorios y de estrés oxidativo en varias enfermedades cutáneas, lo que también puede apreciarse en el SM^(128,129). Por ello, se sugiere que cualquier alteración en la regulación fisiológica de la piel puede predisponer al SM y viceversa⁽¹³⁰⁾. Estudios recientes confirman que los pacientes con HS pueden presentar uno o más criterios de SM incluso a edades tempranas por lo que actualmente se recomienda realizar un screening en las personas afectadas^(115,131,132).

Según diferentes estudios la prevalencia de SM en la población general se encuentra entre un 15-34%^(133–135).

El SM fue descrito por primera vez en 1988 por GM Reaven⁽¹³⁶⁾; desde entonces se han propuesto varios criterios diagnósticos por diferentes organizaciones científicas. Actualmente no existe una definición universalmente aceptada⁽¹³⁷⁾. La definición más ampliamente utilizada por su sencillez es la del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)⁽¹³⁸⁾ que define el SM a partir de la presencia de tres o más de los siguientes factores:

-  Circunferencia de cintura > 102 cm en hombres o > 88 cm en mujeres
-  Presión arterial ≥ 130/85 mmHg (o en tratamiento antihipertensivo)
-  Triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dL (o en tratamiento hipolipemiente específico)
-  HDL Colesterol < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres
-  Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dL (o en tratamiento con antidiabéticos)

El SM se caracteriza por la presencia de tejido adiposo de predominio central, lo que determina un incremento y acúmulo de grasa a nivel visceral. Estos adipocitos son muy activos en la síntesis de unas sustancias químicas llamadas adipoquinas, que generan insulinoresistencia, hiperinsulinemia, alteración en la fibrinólisis, disfunción endotelial, y provocan la aparición de un estado proinflamatorio y protrombótico^(139,140). En estos pacientes se han descrito incrementos en los niveles de IL-6, leptina, resistina y del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), junto a un descenso de la adiponectina⁽¹⁴¹⁾.

Inicialmente el tejido adiposo de las personas obesas se hace resistente a la insulina debido a la acción de alguna de estas adipoquinas. Posteriormente otros tejidos dejan de responder a esta hormona y se elevan las cifras de glucosa e insulina a nivel general. Tanto el incremento de los niveles de las adipoquinas como el aumento de la glucosa y la insulina asociados a la obesidad conducen al desarrollo de diferentes procesos perjudiciales para la salud, como el aumento del estrés oxidativo, la disfunción endotelial, el incremento de la presión arterial y alteraciones del metabolismo lipoproteico⁽¹⁴²⁾.

Parece ser que la resistencia a la insulina es la responsable de la aparición del SM⁽¹⁴³⁾. Como se ha visto anteriormente, el aumento del tejido adiposo desempeña un papel importante en la aparición de la insulinoresistencia. Por otra parte, la obesidad visceral reduce la captación de glucosa mediada por la insulina e incrementa los niveles de ácidos grasos libres (AGL). Consecuentemente aparece la hiperglucemia y aumentan las necesidades de insulina. Los AGL pueden generar efectos tóxicos sobre las células beta pancreáticas. Además, estimulan la gluconeogénesis hepática y la producción de triglicéridos (TG) y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por parte de este órgano. Finalmente, la propia insulina estimula la lipólisis lo que favorece el aumento de AGL perpetuando el ciclo⁽¹⁴³⁾.

Insulinoresistencia (IR): se trata del mejor predictor de DM tipo 2 y es partícipe del riesgo cardiovascular que presenta el paciente con SM⁽¹⁴⁴⁾. Los cambios metabólicos derivados de la resistencia a la insulina parecen relacionarse con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y con la aparición de un fenómeno de aterosclerosis acelerada. El responsable de esto, es la presencia de unos niveles aumentados de insulina, de glucemia y la participación de otros mecanismos propios de la dislipemia, la hipertensión y de la inflamación sistémica^(145,146).

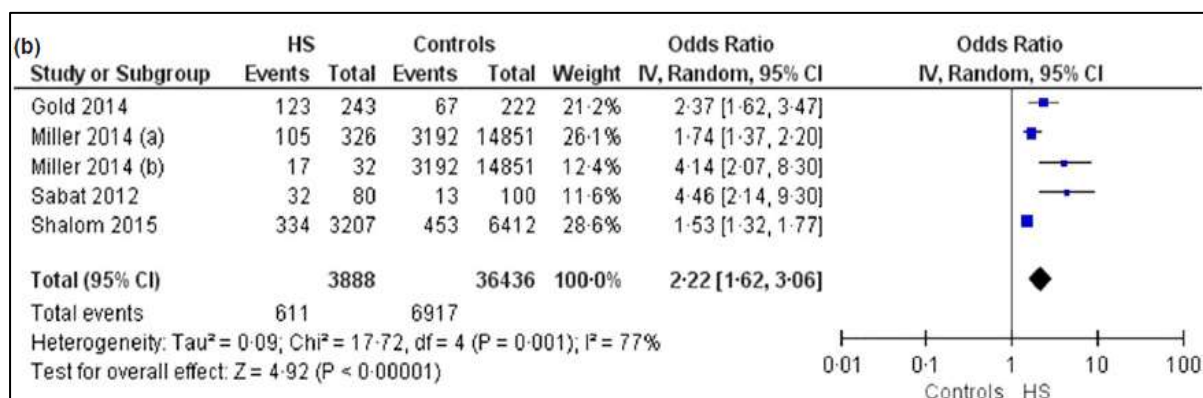
El tejido adiposo en las personas obesas no responde a la insulina, lo que produce un incremento de los niveles de ácidos grasos libres (AGL) en el plasma. Estos actúan sobre los órganos diana insulínicos bloqueando la señalización del receptor de insulina⁽¹⁴⁷⁾ en un proceso conocido como lipotoxicidad, que perpetúa el estado de insulinoresistencia^(148,149).

Por otro lado, la obesidad impide que la insulina desarrolle sus efectos vasodilatadores, antitrombóticos, antiinflamatorios, antioxidantes y natriuréticos⁽¹⁴⁷⁾. Esta circunstancia explica ciertas alteraciones presentes en el SM. Las células beta del páncreas inicialmente intentan sintetizar más insulina para lograr unas cifras de glucemia óptimas, pero progresivamente la situación empeora y el páncreas claudica, momento en el que se sobreviene la hiperglucemia⁽¹⁴³⁾. A nivel sistémico la insulinoresistencia determina un incremento de las especies reactivas de oxígeno y disminuye la actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). Consecuentemente se produce un incremento de endotelina y

angiotensina, potentes moléculas vasoconstrictoras e inflamatorias⁽¹⁵⁰⁾. Este complejo engranaje favorece el desarrollo de un ambiente inflamatorio crónico⁽¹⁵¹⁾.

Algunas enfermedades inflamatorias crónicas como la HS se asocian con el SM^(45,126,152). Según el metaanálisis llevado a cabo por Tzellos *et al*⁽¹⁰³⁾ en el que se analizan cinco estudios con un total de 3888 pacientes con HS y 21585 controles, el SM demostró una asociación significativa entre HS y SM, OR 2,22 (IC 95% 1,62-3,06; $p < 0,001$) (véase figura 15)⁽¹⁰³⁾.

Figura 15. Asociación HS-síndrome metabólico. Extraído de Tzellos *et al*⁽¹⁰³⁾.



Según el estudio de Vilanova *et al*⁽⁴³⁾ los pacientes con HS presentan un riesgo elevado de insulinoresistencia y asocian una mayor prevalencia de SM respecto al grupo control. Este estudio sugiere que la HS per se, podría comportarse como un factor predisponente a la insulinoresistencia. La carga inflamatoria de la HS podría alterar el metabolismo de la glucosa e inducir insulinoresistencia, lo que podría contribuir a la disfunción endotelial, la aterosclerosis y finalmente al desarrollo de diferentes eventos clínicos, tales como infarto de miocardio o accidentes cerebrovasculares. En este mismo estudio los pacientes afectados de HS presentan un mayor índice de obesidad, mayores cifras de presión arterial y tienen niveles de HDL-c inferiores en comparación con los controles.

Parece ser que la inflamación crónica generada por la continua secreción de citoquinas proinflamatorias, como el $\text{TNF}\alpha$ y la IL-6, puede justificar la asociación entre HS e insulinoresistencia^(40,153). Existen evidencias de que el $\text{TNF}\alpha$ desempeña un papel fundamental en la tolerancia a la glucosa y en la sensibilidad a la insulina^(154,155). El $\text{TNF}\alpha$ es capaz de alterar la señalización de la insulina a través de la inhibición de la actividad tirosina quinasa del receptor insulínico en adipocitos y células musculares. Además, inhibe la secreción de adiponectina por parte de los adipocitos^(155,156). Según Malara *et al*⁽¹⁵⁷⁾ los pacientes con HS presentan un descenso significativo de los niveles de adiponectina sérica. Por otro lado, la IL-6 ha demostrado inducir insulinoresistencia en los hepatocitos⁽¹⁵⁸⁾.

1.2 ADIPOQUINAS

1.2.1 Concepto

Las adipoquinas son un conjunto de moléculas producidas fundamentalmente por el tejido adiposo^(159,160). Actualmente el tejido adiposo es considerado un órgano endocrino responsable de la síntesis de multitud de mediadores, tales como adipoquinas, quimiocinas y citocinas⁽¹⁶¹⁾.

Este tejido es capaz de sintetizar numerosos péptidos bioactivos involucrados en multitud de procesos metabólicos, como la regulación funcional de la célula beta pancreática, la sensibilidad a la insulina o el metabolismo lipídico⁽¹⁶²⁾. Las adipoquinas son proteínas sintetizadas por el tejido adiposo blanco (TAB). Este tejido se localiza preferentemente alrededor de los órganos internos, conformando la grasa visceral, pero también en el tejido subcutáneo^(163–165). Las adipoquinas engloban una gran variedad de moléculas proinflamatorias, muchas de ellas parecen incrementar sus niveles en la obesidad contribuyendo a un estado inflamatorio de bajo grado en estas personas⁽¹⁶⁶⁾. En presencia de obesidad, el tejido adiposo segrega mayores cantidades de adipoquinas lo que favorece la insulinoresistencia⁽¹⁶⁷⁾.

Por otro lado, macrófagos M1 y células T son capaces de infiltrar el tejido adiposo hipertrofiado^(163–165,168) y sintetizar citoquinas inflamatorias. También, monocitos y macrófagos situados fuera del tejido adiposo, así como otros tipos de células como hepatocitos, células epiteliales y células endoteliales han demostrado producción de algunas adipoquinas⁽¹⁶⁹⁾.

Existen adipoquinas con efectos negativos sobre la salud como la resistina, la quimerina, la fetuina A y otras citoquinas proinflamatorias clásicas como el TNF- α , la IL-1 β o la IL-6. Estas moléculas impulsan la resistencia a la insulina y provocan alteraciones del metabolismo de la glucosa y de los lípidos, disfunción vascular y activación del sistema inmune. También pueden facilitar la inflamación de la piel y la disfunción celular de este órgano. Por otro lado, existen también adipoquinas con propiedades opuestas a las anteriores, representadas por la adiponectina y la omentina, las cuales presentan efectos beneficiosos⁽¹⁶⁹⁾.

1.2.2 Adiponectina

La adiponectina, GBP28, apM1, Acrp30 o AdipoQ, es una proteína de 244 aminoácidos sintetizada fundamentalmente por TAB^(170,171). Esta hormona aumenta la oxidación de los ácidos grasos y la captación de glucosa en el músculo, y disminuye la producción hepática de glucosa^(166,170). A diferencia de otras adipoquinas, la obesidad reduce los niveles de adiponectina⁽¹⁷²⁾, y el TNF α inhibe su producción⁽¹⁷³⁾.

Esta adipoquina actúa principalmente a través de dos receptores: AdipoR1, situado fundamentalmente en células musculares esqueléticas, y AdipoR2, de localización hepática.

La transducción de la señal involucra diferentes vías de señalización como AMPK, PPAR α , PPAR γ y otros señalizadores^(170,174).

Ejerce sus acciones sobre diferentes tipos de células como adipocitos, hepatocitos, células musculares esqueléticas, cardiomiocitos, monocitos, células T, queratinocitos, células endoteliales, fibroblastos y células β pancreáticas. Favorece la sensibilización a la insulina, es antiaterogénica y antiinflamatoria⁽¹⁶⁹⁾. Dentro de sus funciones destacan:

- Inhibe la actividad fagocitaria de macrófagos y la síntesis de IL-6 y de TNF⁽¹⁷⁵⁾.
- Reduce la linfopoyesis de células B y estimula la síntesis de mediadores antiinflamatorios como la IL-10 y el IL-1RA⁽¹⁷⁵⁾.
- En las células musculares esqueléticas favorece la captación de glucosa, disminuye los niveles de TG y estimula la oxidación de los ácidos grasos^(176–178).
- Puede inhibir la expresión de moléculas de adhesión endoteliales^(179,180).
- Actuando sobre las células T suprime la síntesis de IL-17 y probablemente de otras linfoquinas⁽¹⁸¹⁾.
- En las células β pancreáticas aumenta la producción de insulina y protege frente a la apoptosis de estas células^(182–184).

Diferentes estudios muestran asociación entre un polimorfismo de un solo nucleótido (276T>G) en el gen de la adiponectina con la aparición de hipoadiponectinemia, obesidad, insulinoresistencia y riesgo de DM tipo 2^(185,186). Por otro lado, el aumento de los niveles de adiponectina se relaciona con una disminución del riesgo de DM tipo 2⁽¹⁸⁷⁾.

Adiponectina y síndrome metabólico: en contraste con la mayoría de adipoquinas, unos niveles plasmáticos disminuidos de esta hormona se correlacionan con obesidad, DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular^(188–190). Su producción es inhibida por diferentes citoquinas proinflamatorias⁽¹⁹¹⁾ lo que parece indicar que la inflamación podría suponer un estímulo importante para la disminución de los niveles de la adiponectina en situaciones de insulinoresistencia y obesidad⁽¹⁹²⁾. Por otro lado, la dislipemia se asocia con niveles bajos de adiponectina en plasma incluso en ausencia de otros factores de riesgo de SM⁽¹⁹³⁾. Diferentes estudios han demostrado asociación entre el descenso de los niveles plasmáticos de adiponectina y el SM^(194–196).

1.2.3 Leptina

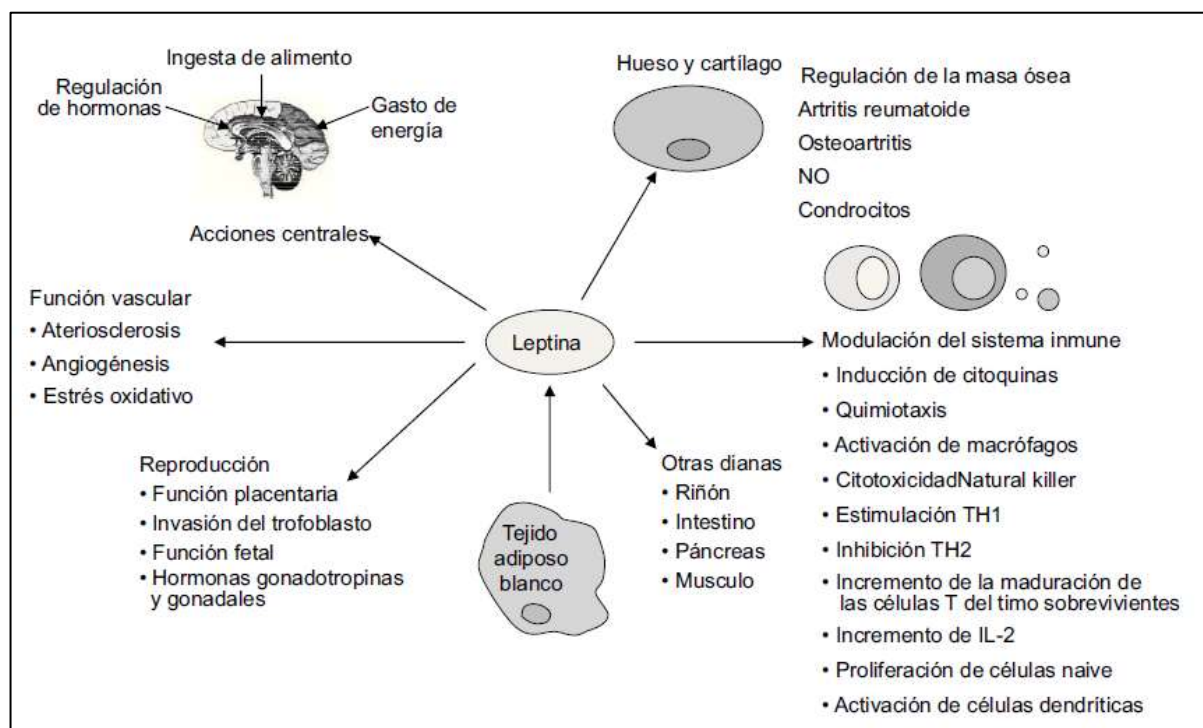
Se trata de una proteína de 16 kDa codificada por el gen *ob* (*obese*) que pertenece a la superfamilia de citoquinas de clase 1⁽¹⁹⁷⁾. Ejerce sus acciones a través de la activación de su receptor transmembrana, que existe en seis isoformas (Ob-Ra a Ob-Rf), con un dominio extracelular común a todas ellas y una porción citoplasmática variable en función del tejido en el que se exprese⁽¹⁹⁸⁾. El receptor Ob-Rb, altamente expresado a nivel hipotalámico, es el principal responsable de la mayoría de sus efectos reguladores de la ingesta y del gasto energético^(198,199). La leptina se sintetiza fundamentalmente por los adipocitos y sus niveles circulantes se correlacionan positivamente con la cantidad de tejido adiposo blanco (TAB) y el IMC⁽²⁰⁰⁾.

Esta hormona está involucrada en la regulación del peso corporal. Inhibe la ingesta calórica, estimula la oxidación de las grasas e incrementa la sensibilidad a la insulina (disminuye la glucemia y la insulinemia)⁽²⁰¹⁾. La reducción de la ingesta de alimentos y el aumento del metabolismo basal se debe a su acción específica hipotalámica. En esta región estimula la producción de factores anorexígenos (transcripto regulado por cocaína y anfetamina y la proopiomelanocortina) e inhibe la síntesis de neuropéptidos orexígenos, como el neuropéptido Y, el péptido agouti y la orexina⁽²⁰²⁾.

Los niveles de leptina dependen principalmente de la cantidad de grasa corporal, pero su producción también está influida por otros mediadores inflamatorios⁽²⁰⁰⁾. La leptina como citocina proinflamatoria que es, regula la actividad de monocitos y macrófagos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, células NK y células dendríticas⁽²⁰³⁾. Además, induce la activación de las células T, modifica el patrón de citocinas producido por estas células y facilita la respuesta Th1 en comparación con los Th2^(204,205). También aumenta la producción de IL-6 y TNF⁽²⁰⁶⁾.

Leptina y síndrome metabólico: la presencia de SM se asocia con niveles más altos de leptina en comparación con personas sin SM⁽²⁰⁷⁾. La leptina se correlaciona positivamente con los niveles de TG y con la resistencia a la insulina, y de forma negativa con el colesterol HDL⁽²⁰⁸⁾. En personas obesas aumenta la secreción de esta hormona, lo cual refleja un estado de resistencia a la misma. Este concepto de resistencia a la leptina se emplea para describir el fracaso del aumento de los niveles de leptina para disminuir la ingesta calórica e incrementar el gasto energético en relación con la obesidad⁽²⁰⁹⁾.

Figura 16. Acciones de la leptina. Extraído de Gómez et al⁽²⁰⁵⁾.



1.2.4 Resistina

La resistina es una proteína de 12,5 kDa que forma parte de la familia FIZZ (*found in inflammatory zone*), también llamada RELM (*resistin like molecules*)⁽²¹⁰⁾. Esta adipoquina es producida principalmente por los macrófagos que infiltran el TAB^(163,211,212). Los monocitos en sangre periférica también pueden sintetizar esta molécula, especialmente tras la estimulación por citoquinas inflamatorias⁽²¹³⁾. El receptor de la resistina sigue sin conocerse, pero se ha sugerido que el TLR4 puede estar involucrado en la acción de la resistina sobre las células humanas⁽²¹⁴⁾. Los niveles séricos de resistina presentan una correlación positiva con la obesidad^(215,216).

Por otra parte, la presencia de lipoproteínas LDL oxidadas estimula la síntesis de resistina por los macrófagos⁽²¹⁷⁾. También se ha demostrado producción de esta adipoquina por la médula ósea humana⁽²¹²⁾.

Las principales dianas de la resistina son los monocitos, las células endoteliales y los hepatocitos⁽¹⁶⁹⁾. Hay suficiente evidencia de que la resistina juega un papel importante en la inflamación y la aterosclerosis al favorecer la producción de otras citoquinas inflamatorias como TNF α , CXCL8^(218,219), IL-1 β , IL-6⁽¹⁶⁹⁾ e incrementar la síntesis de moléculas de adhesión y quimiocinas por el endotelio, lo que favorece la infiltración de las células inmunitarias^(220,221).

Esta adipoquina también desempeña un rol importante en el aclaramiento hepático del colesterol LDL⁽²²²⁾. Además, incrementa el depósito de lípidos en los macrófagos, lo que favorece su conversión en células espumosas^(217,223). Por todo esto, el aumento de los niveles de resistina en sangre se relaciona con la aparición de enfermedades cardiovasculares^(224,225).

Resistina y síndrome metabólico: el papel que desempeña esta adipoquina en la insulinoresistencia y la obesidad es contradictorio⁽²²⁶⁾, aunque diversos autores sugieren una correlación positiva entre los niveles de resistina y el aumento del tejido adiposo visceral⁽²¹⁰⁾.

1.2.5 Adipoquinas, inflamación e HS

Actualmente la obesidad se asocia a un estado proinflamatorio. La producción de diferentes citoquinas proinflamatorias por el tejido adiposo contribuye a un estado inflamatorio de bajo grado y facilita el desarrollo de una serie de aberraciones metabólicas que se relacionan con la aparición de complicaciones cardiovasculares y enfermedades inflamatorias autoinmunes^(175,227).

El tejido adiposo blanco es considerado un verdadero órgano endocrino al ser capaz de sintetizar multitud de moléculas^(227,228). Estas participan en una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos, como la inmunidad y la inflamación^(175,228,229). Sin embargo, estos factores también pueden ser producidos por otros tejidos⁽²³⁰⁾.

Según el estudio recientemente publicado por Malara *et al*⁽¹⁵⁷⁾ se demuestra que los niveles séricos de adipoquinas están alterados en la HS. En estos pacientes existe una mayor producción de las citoquinas proinflamatorias resistina y leptina, y un descenso de los niveles de la adiponectina. Estas alteraciones parecen estar relacionadas con el estado

proinflamatorio que presentan los pacientes con esta enfermedad. El incremento de estas sustancias a nivel del tejido adiposo subcutáneo puede contribuir a agravar los procesos inflamatorios de la piel de los pacientes con HS y a favorecer la inflamación sistémica. De esta forma, unos niveles anormales de estas moléculas, como los presentes en esta enfermedad, podrían explicar la asociación entre las adipoquinas, las alteraciones metabólicas y la HS⁽¹⁵⁷⁾.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 PRINCIPAL

- Determinar los niveles plasmáticos de la adiponectina, la leptina y la resistina en un grupo de pacientes con HS y comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores en estos pacientes y en los sujetos del grupo control.

2.2 SECUNDARIO

- Determinar si existe correlación entre las variaciones en los niveles de estas adipoquinas en los pacientes con HS y la gravedad de la enfermedad.

3. METODOLOGÍA

3. METODOLOGÍA

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de casos y controles en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) (Santander, España). Se llevó a cabo en pacientes de origen caucásico reclutados de forma ambulatoria en las consultas externas del Servicio de Dermatología, desde febrero de 2014 hasta marzo del año 2015.

El protocolo del estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para la investigación médica en personas, cuidando en especial los aspectos relativos a la confidencialidad de los datos clínicos y analíticos de los participantes. Dicho protocolo fue aprobado por el comité de ética institucional local y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

3.2 PARTICIPANTES

Este estudio incluye una subpoblación compuesta por 30 casos y 30 controles emparejados por edad y sexo, obtenidos a partir de una muestra inicial que incluyó 76 pacientes con HS y 61 controles sanos. Los 61 sujetos control fueron pacientes y profesionales sanitarios del HUMV que consultaron por trastornos dermatológicos no inflamatorios como verrugas, epiteliomas o nevus melanocíticos.

El diagnóstico de HS fue realizado por dermatólogos de acuerdo con los siguientes criterios, todos ellos necesarios para establecer el diagnóstico:

1. Presencia de lesiones típicas: nódulos (inflamatorios o no inflamatorios), abscesos, fístulas/sinus (exudativos o no exudativos), cicatrices o una combinación de estos.
2. Afectación de áreas típicas: axilar, inguinal, inframamarias y regiones anogenitales.
3. Un curso evolutivo con recaídas y cronicidad.

Los **criterios de exclusión** para ambos grupos fueron los que se exponen a continuación:

1. Edad < 18 años.
2. Antecedentes documentados de enfermedad cardiovascular, incluida la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidentes cerebrovasculares o enfermedad arterial periférica.
3. Diabetes mellitus tipo 1 ó 2.
4. Enfermedad renal crónica (los valores de creatinina sérica en todos los individuos incluidos en el estudio eran ≤ 1.3 mg / dL) o enfermedad hepática crónica.

5. Presencia de trastornos inflamatorios concomitantes como: enfermedades inflamatorias cutáneas (psoriasis o dermatitis atópica, entre otras), enfermedad inflamatoria intestinal, artritis inflamatoria (artritis reumatoide o espondiloartropatías), o enfermedades autoinmunes o del tejido conectivo (esclerodermia, lupus eritematoso sistémico...).
6. Enfermedades que podrían influir en el metabolismo de la glucosa como: síndrome de Cushing, trastornos del tiroides, síndrome de ovario poliquístico...
7. Tratamiento con medicamentos que podrían afectar al metabolismo de los carbohidratos (corticosteroides sistémicos, retinoides, ciclosporina, fármacos hipoglucemiantes...) en los 6 meses anteriores.

3.3 RECOGIDA DE DATOS

3.3.1 Datos demográficos

Tras la firma del consentimiento informado, se llevó a cabo el examen clínico de todos los pacientes con HS por dos médicos dermatólogos. Todos los participantes proporcionaron información sobre sus características demográficas, historial médico y datos sobre el tratamiento con fármacos sistémicos. La talla, el peso corporal, la altura, el IMC, la circunferencia de la cintura (WC) y la presión arterial se midieron en todos los pacientes y controles. El IMC se calculó como peso (kg) / [altura (m)]². Se interrogó sobre la historia de la enfermedad (duración, gravedad y terapia sistémica empleada para tratar la HS, tanto actual como previa), y se clasificaron los pacientes según la gravedad de HS mediante el estadiaje HS-PGA y la escala de Hurley en el momento de la exploración clínica.

Como se ha comentado anteriormente, tras aplicar el HS-PGA score, los pacientes fueron clasificados en dos grupos de acuerdo con su severidad:

- Puntuación <3: HS mínima-leve.
- Puntuación ≥3: HS moderada-severa-muy severa.

Además, mediante el empleo del estadiaje de Hurley, se dividió a los pacientes en función de la gravedad de la enfermedad en 3 niveles: estadios I, II y III.

Por otro lado, tanto los casos como los controles, fueron interrogados sobre antecedentes de eventos cardiovasculares tempranos en familiares de primer grado e historia de factores de riesgo cardiovascular: hipertensión (definida como una presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, o empleo de agentes antihipertensivos), hiperlipidemia (definido como colesterol total y/o niveles de triglicéridos en plasma en ayunas ≥ 200 mg/dL y/o ≥ 150 mg/dL respectivamente, o prescripción de medicación hipolipemiente) e historial de hábito tabáquico.

La presencia de SM fue diagnosticada por la presencia de tres o más criterios según NCEP-ATP III. La evaluación del Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) fue calculado según: nivel de insulina en ayunas (μUI/ml) x nivel de glucosa en ayunas

(mg/dL) / 405. La IR se definió como un valor de HOMA-IR > 2.5, basado en la investigación original de HOMA⁽²³¹⁾.

3.3.2 Medidas antropométricas

3.3.2.1 IMC

La altura y el peso corporal se midieron en todos los casos y controles en el momento del estudio por un mismo observador empleando los mismos instrumentos métricos.

3.3.2.2 Perímetro abdominal

El perímetro de la cintura abdominal fue medido en reposo, con el individuo en pie y el abdomen relajado. La ropa y el cinturón fueron desabrochados para evitar la compresión de la piel y se realizó la medición en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca, en el momento en que la persona exhalaba el aire tras hacer una respiración lenta.

Se estableció el punto de corte para el valor del perímetro abdominal en 88 centímetros en la mujer y 102 centímetros en el hombre. Este criterio fue tomado de acuerdo a los criterios recogidos en el NCEP-ATP III⁽¹³⁸⁾.

3.3.3 Estudios analíticos

Se tomaron muestras de sangre en todos los participantes después de un ayuno nocturno, y se evaluaron los niveles de las adipocinas (adiponectina, resistina y leptina), colesterol sérico total (CT), colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos, glucosa, proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) y la velocidad de sedimentación globular (VSG).

Los niveles séricos de la adiponectina, la resistina y la leptina fueron medidos mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (Quantikine Kit ELISA, R&D Systems Europe, Abingdon, U.K.).

3.3.4 Estudios estadísticos

Se elaboró una base de datos para su posterior análisis mediante el empleo del Software IBM SPSS Statistics, considerando un nivel de significación estadística del 5% ($p < 0.05$).

Los resultados se expresaron como porcentaje (número), media \pm desviación estándar (SD) o mediana y rango intercuartílico (RIQ), según la variable analizada.

Las variables adiponectina, leptina, resistina y HOMA-IR fueron comparadas mediante la prueba U de Mann-Whitney. Para comparar el resto de las variables cuantitativas se empleó la t Student previa comprobación de normalidad mediante la prueba Shapiro-Wilk. En el análisis comparativo de las variables cualitativas se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Posteriormente, se llevó a cabo un análisis mediante el modelo lineal general (ANCOVA) con el objetivo de determinar si existe significación estadística en los niveles de adipoquinas ajustando por edad, sexo e IMC.

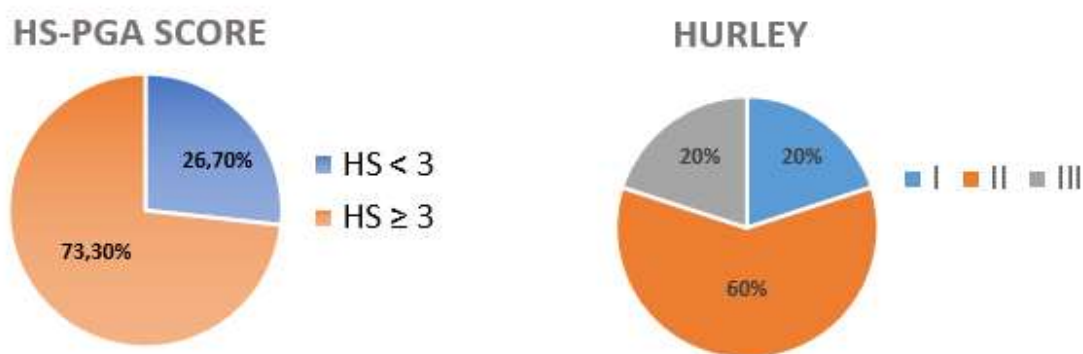
4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Se analizaron un total de 60 sujetos, 30 con HS y 30 sujetos control. No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad y el sexo entre pacientes y controles.

Dentro del grupo de casos la duración media de la HS fue de $18,4 \pm 12,0$ años. De acuerdo con el HS-PGA, 8 pacientes (26,7%) fueron clasificados como HS mínima o leve (HS-PGA score < 3) y los 22 restantes (73,3%) fueron clasificados como HS moderada-severa-muy severa (HS-PGA ≥ 3). Según el estadio Hurley de gravedad, 6 pacientes con HS (20%) fueron clasificados como Hurley estadio I, 18 (60%) como estadio II y 6 (20%) como estadio III (véase figura 17). En cuanto al tratamiento sistémico, 7 pacientes (23,3%) recibían tratamiento anti-TNF α .

Figura 17. Clasificación de la severidad de la HS según el estadiaje HS-PGA y la escala de Hurley.



El grupo de pacientes con HS presentó unos valores significativamente superiores respecto a los controles en el peso, IMC, perímetro abdominal, presencia de SM, resistencia a la insulina, HOMA-IR, y en los niveles de la leptina y la resistina. Sin embargo, los niveles de la adiponectina fueron significativamente inferiores respecto al grupo control ($p < 0,05$) (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de laboratorio en pacientes con HS y controles.

Parámetro	Casos (n=30)	Controles (n=30)	p
Edad (años)	42,83 \pm 10,19	42,90 \pm 9,50	NS
Talla (cm)	168,43 \pm 8,37	168,43 \pm 7,78	NS
Peso (Kg)	90,47 \pm 18,03	72,79 \pm 11,84	< 0,0001

<i>IMC (Kg/m²)</i>	31,82 ± 5,65	25,63 ± 3,85	< 0,0001
<i>Perímetro cintura (cm)</i>	105,73 ± 12,65	87,90 ± 11,41	< 0,0001
<i>SM (%)</i>	15 (50)	2 (6,7)	< 0,0001
<i>Resistencia insulínica (%)</i>	21 (70)	5 (16,67)	< 0,0001
<i>HOMA-IR</i>	3,15 (2,23-4,83)	1,41 (0,90-2,18)	< 0,0001
<i>Niveles adiponectina (µg mL⁻¹)</i>	97,83 ± 108,83	271,89 ± 134,29	< 0,0001
<i>Niveles leptina (ng mL⁻¹)</i>	10,37 ± 8,56	3,74 ± 3,69	0,001
<i>Niveles resistina (ng mL⁻¹)</i>	158,85 ± 85,23	70,97 ± 67,99	< 0,0001

Resultados expresados como media ± desviación estándar (SD); mediana (rango intercuartílico); número de casos (%). IMC, índice de masa corporal; HOMA-IR, Homeostatic model assessment for insulin resistance. NS no significativo

Figura 18. A. Valores individuales de la adiponectina en cada grupo. B. Valores individuales de la adiponectina en función del IMC dentro de cada grupo.

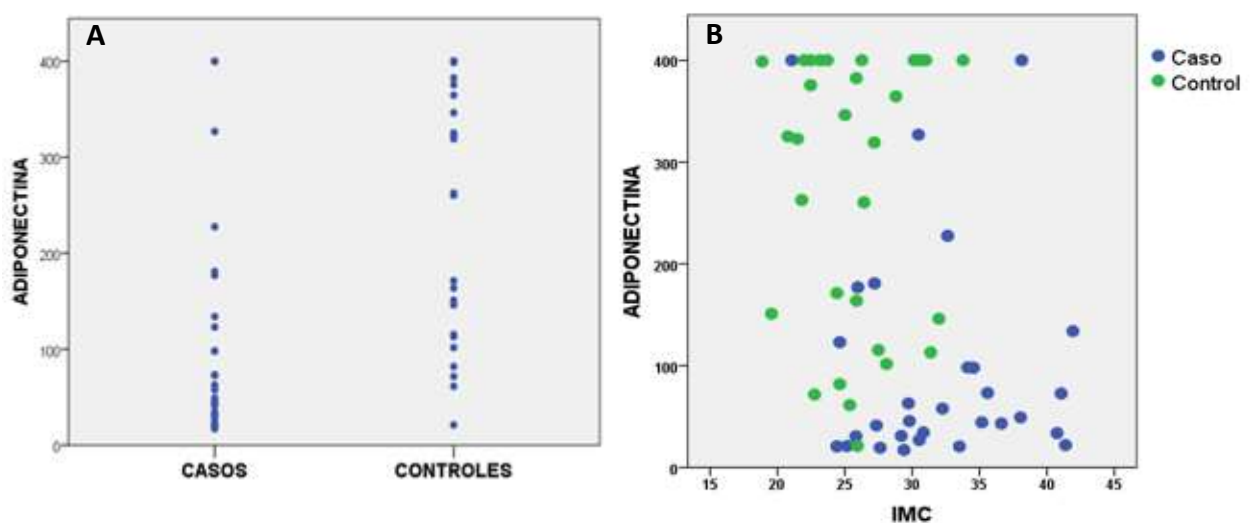


Figura 19. A. Valores individuales de la leptina en cada grupo. B. Valores individuales de la leptina en función del IMC dentro de cada grupo.

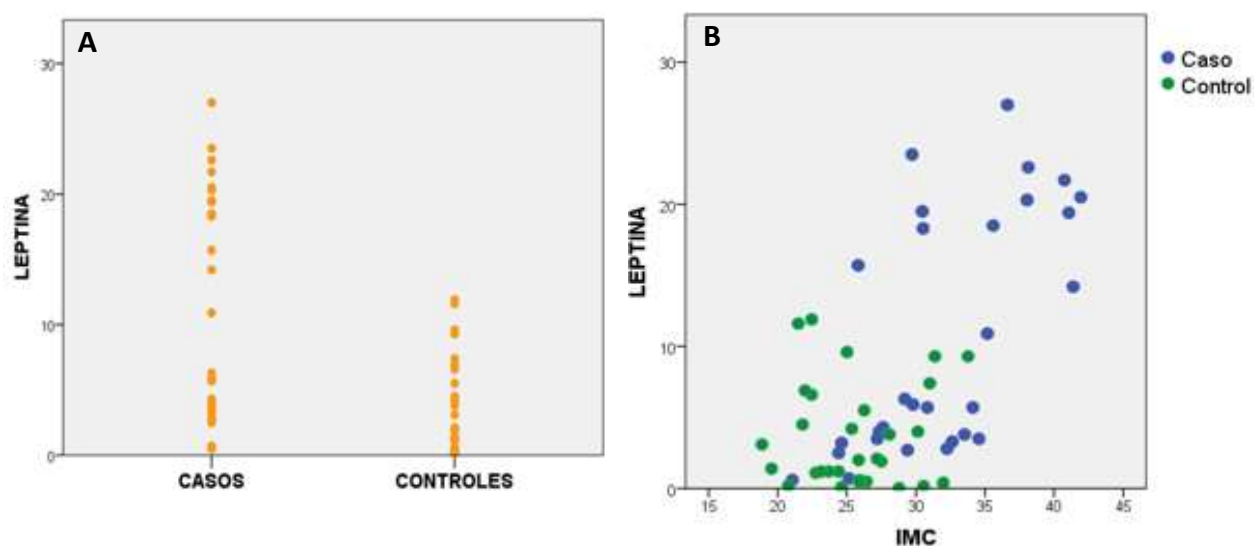
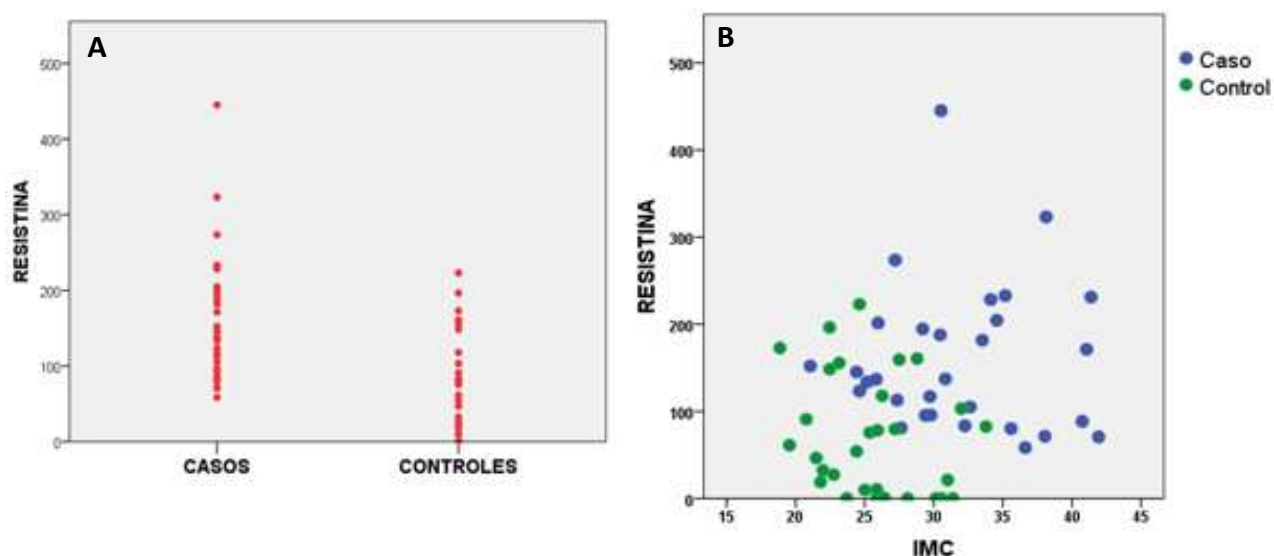


Figura 20. A. Valores individuales de la resistina en cada grupo. B. Valores individuales de la resistina en función del IMC dentro de cada grupo.



Posteriormente, se realizó un análisis de covarianza aplicando el modelo lineal general (ANCOVA) para determinar si la variación en los niveles de las adipoquinas continuaba siendo significativa a pesar de ajustar por los factores confusores de edad, sexo e IMC. Los resultados mostraron que, en todos los casos, excepto para la leptina ($p = 0.20$), los resultados siguen siendo significativos (adiponectina $p < 0,0001$; resistina $p < 0,0001$).

Finalmente, con el objetivo de determinar si existía una correlación entre las variaciones de los niveles de las tres adipoquinas estudiadas y la gravedad de la HS, se compararon los valores de las adipoquinas entre los dos subgrupos de HS según el HS-PGA score (≥ 3 o < 3). Tras comparar los niveles de adipoquinas en ambos grupos, los resultados no mostraron diferencias significativas (tabla 2).

Tabla 2. Niveles de adipoquinas según el HS-PGA score (≥ 3 o < 3).

<i>Parámetro</i>	<i>HS-PGA ≥ 3</i>	<i>HS-PGA < 3</i>	<i>p</i>
<i>Niveles adiponectina ($\mu\text{g mL}^{-1}$)</i>	108,53 \pm 122,56	68,40 \pm 51,51	NS
<i>Niveles leptina (ng mL^{-1})</i>	10,47 \pm 8,58	10,09 \pm 9,11	NS
<i>Niveles resistina (ng mL^{-1})</i>	156,14 \pm 90,16	166,30 \pm 75,01	NS

*Resultados expresados como media \pm desviación estándar (SD).
NS no significativo.*

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Nuestra investigación constituye el segundo estudio a nivel mundial en el que se comparan los niveles plasmáticos de la adiponectina, la resistina y la leptina entre un grupo de sujetos con HS y un grupo de controles. Además, este estudio analizó la posible asociación entre los niveles plasmáticos de estas moléculas y la gravedad de la enfermedad. De acuerdo con los resultados mostrados anteriormente, los pacientes con HS presentaron una disminución en los niveles séricos de la adiponectina, y un incremento en la resistina y la leptina en comparación con los sujetos control. Por otra parte, todas las adipocinas excepto la leptina, mantienen estas diferencias tras ajustar por edad, sexo e IMC. Sin embargo, la correlación entre los niveles de las diferentes adipocinas y la gravedad de la HS no ha podido demostrarse estadísticamente para ninguna de ellas.

Los resultados obtenidos refuerzan la idea de que en la HS existe un desequilibrio entre los niveles de ciertas moléculas anti y proinflamatorias. Esta situación se refleja en el incremento de los niveles de la resistina y la leptina, y en el descenso en los niveles de sustancias antiinflamatorias como la adiponectina.

Actualmente, solo existe un artículo publicado en el que se estudien los niveles de estas adipocinas en pacientes afectados por esta enfermedad. Recientemente, Malara *et al*⁽¹⁵⁷⁾ cuantificaron los niveles plasmáticos de estas moléculas en 30 pacientes con HS y los compararon con 20 controles sanos; 32 pacientes obesos no diabéticos; y con 39 pacientes con psoriasis. El grupo de pacientes con HS y los controles sanos presentaron valores promedio de IMC similares a los de nuestro estudio (tabla 3).

Tabla 3. IMC y niveles plasmáticos de las adipocinas en los diferentes grupos de estudio. Malara *et al*⁽¹⁵⁷⁾

Parámetro	Casos HS (n=30)	Controles Sanos (n=20)	Controles Obesos no DM (n=32)	Controles Psoriasis (n=39)
IMC (kg m ⁻²)	33,9 ± 11,2	< 25	49 ± 9,2	26,1 ± 4,7
Niveles adiponectina (µg mL⁻¹)	7,8 ± 6,1	17,1 ± 7,5	5,5 ± 3,7	10,6 ± 5,6
Niveles leptina (ng mL⁻¹)	41,1 ± 26,4	14,3 ± 18,1	80 ± 38	15,3 ± 16,6
Niveles resistina (ng mL⁻¹)	16,7 ± 7,9	10,0 ± 4,8	20,3 ± 10	6,9 ± 1,6

Resultados expresados como media ± desviación estándar (SD).

IMC, índice de masa corporal.

Según Malara *et al*⁽¹⁵⁷⁾, el nivel plasmático de la adiponectina era significativamente inferior en los pacientes con HS en comparación con los controles sanos ($p < 0,001$). Los niveles de la adiponectina en pacientes obesos no diabéticos también descendieron, y lo hicieron significativamente respecto a los pacientes con psoriasis ($p = 0,002$), y a los controles sanos ($p < 0,001$). Sin embargo, los niveles de la adiponectina no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con HS y los sujetos con psoriasis ($p = 0,1201$).

Por otro lado, los niveles de la resistina y la leptina fueron significativamente más elevados en los pacientes con HS respecto a los pacientes sanos (resistina, $p = 0,0237$; leptina, $p = 0,003$). También lo fueron en relación con el grupo de sujetos afectados de psoriasis (resistina, $p < 0,001$; leptina, $p < 0,001$). El incremento de los niveles de la resistina en el grupo de pacientes obesos no diabéticos no presentó diferencias estadísticamente significativas respecto a los sujetos con HS, pero sí lo hizo en comparación con el grupo de psoriasis ($p < 0,001$) y con los controles sanos ($p < 0,001$). En cuanto a la leptina, el grupo de obesos no diabéticos presentó niveles más altos respecto a los pacientes con HS ($p = 0,02$); psoriasis ($p < 0,001$); y en relación con los controles sanos ($p < 0,001$)⁽¹⁵⁷⁾.

Finalmente, Malara *et al*⁽¹⁵⁷⁾ demostraron la existencia de una fuerte correlación positiva entre el IMC y los niveles plasmáticos de la leptina ($r = 0,83$) y la resistina ($r = 0,6$) de forma global entre todos los grupos de pacientes ($n = 101$). Además, evidenciaron la presencia de una correlación negativa entre el IMC y los niveles séricos de la adiponectina ($r = -0,4$; $n = 96$). De esta forma se puede deducir que los niveles plasmáticos de las diferentes adipoquinas estudiadas presentan un desequilibrio en la HS, y todas ellas están asociadas a la obesidad.

Los niveles plasmáticos de estas moléculas han sido ampliamente estudiados en pacientes con psoriasis. La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a la piel, las articulaciones y las uñas. Esta entidad se asocia a diferentes enfermedades, tales como la hipertensión, la obesidad, la diabetes mellitus, el SM, la enfermedad cardiovascular o la depresión⁽²³²⁾. Parece ser que en la patogenia de la psoriasis se encuentran implicados distintos factores genéticos, ambientales e inmunológicos⁽²³³⁾. Se cree que ciertas células T-helper, tales como Th1, Th17, y Th22, contribuyen al desarrollo de esta enfermedad⁽²³⁴⁻²³⁷⁾, al favorecer la síntesis de cantidades importantes de algunos mediadores proinflamatorios como el IFN- γ , el TNF- α , la IL-6, la IL-17 o la IL-22⁽²³⁸⁾, algo similar a lo que ocurre en la HS.

Un reciente metaanálisis publicado por Kyriakou *et al*⁽²³⁹⁾ que incluyó un total de 38 estudios, concluyó que la leptina y la resistina presentaban concentraciones mayores en pacientes con psoriasis, mientras que los niveles de la adiponectina eran menores en comparación con los controles. En este estudio los resultados para las diferentes adipoquinas fueron los siguientes:

Leptina: los pacientes con psoriasis presentaron concentraciones mayores en comparación con los sujetos control (modelo de efectos aleatorios, diferencia de medias, DM = 5,64 ng/mL, IC 95% 3,00-8,29; $p < 0,0001$). Alta heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 95,9\%$; $p < 0,0001$).

Resistina: los pacientes con psoriasis mostraron niveles superiores en relación con los controles (modelo de efectos aleatorios, DM = 4,66 ng/ml, IC 95%: 2,62-6,69; $p < 0,0001$). Alta heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 99,2\%$; $p < 0,0001$).

Adiponectina: los pacientes con psoriasis tuvieron concentraciones inferiores en comparación con los controles (modelo de efectos aleatorios, DM = $-1,87 \mu\text{g/ml}$, IC 95%: $-2,76$ a $-0,98$; $p < 0,0001$). Alta heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 95,9\%$; $p < 0,0001$).

La existencia de un estado inflamatorio crónico provocado por la secreción mantenida de ciertas citoquinas proinflamatorias como el TNF α o la IL-6 podría explicar la alteración en los niveles de estas adipoquinas^(40,153). Estas citoquinas son pieza clave para el desequilibrio de las diferentes adipoquinas estudiadas. El TNF es una citoquina proinflamatoria que se sintetiza principalmente por monocitos y macrófagos y tiene un papel central en ciertas enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, tales como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn o la psoriasis, entre otras. Esta proteína es capaz de inhibir la secreción de la adiponectina^(155,156,173) y de incrementar los niveles de la leptina⁽²⁴⁰⁾ y la resistina⁽²⁴¹⁾ de forma independiente, lo que contribuye a la inflamación.

Es evidente que las adipoquinas presentan múltiples y variadas funciones. Numerosos estudios demuestran que estas moléculas podrían contribuir al desarrollo de diferentes enfermedades. Por ello, una mayor investigación en esta área permitirá alcanzar un mejor conocimiento de este complejo binomio conformado por la inflamación crónica y la alteración en los niveles de las adipoquinas.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Los niveles séricos de adiponectina fueron significativamente inferiores en los pacientes con HS en comparación con los sujetos del grupo control.
2. Los pacientes con HS presentaron niveles plasmáticos estadísticamente superiores de leptina y resistina en comparación con los controles.
3. Las diferencias observadas en los niveles circulantes de las adipoquinas entre pacientes con HS y controles se mantuvieron significativas después de ajustar por edad, sexo e IMC, excepto en el caso de la leptina.
4. No se observó relación significativa entre las variaciones en los niveles de las adipoquinas y la gravedad de la HS.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol.* 2010;2(1):9-16.
2. Meixner D, Schneider S, Krause M, Sterry W. Acne inversa. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6(3):189-96.
3. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4):539-61.
4. Esmann S, Jemec GB. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(3):328-32.
5. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(3):264-8.
6. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med.* 2012;366(2):158-64.
7. Mebazaa A, El Asmi M, Zidi W, Zayani Y, Cheikh Rouhou R, El Ounifi S, et al. Metabolic syndrome in Tunisian psoriatic patients: prevalence and determinants. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(6):705-9.
8. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol.* 2015;173(6):1546-9.
9. Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, et al. Actualización en hidradenitis suppurativa (I): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad. *Actas Dermosifiliograf.* 2015;106(9):703-15.
10. Lookingbill DP. Yield from a complete skin examination. Findings in 1157 new dermatology patients. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18(1 Pt 1):31-7.
11. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(2 Pt 1):191-4.
12. Jemec GB. The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol.* 1988;119(3):345-50.
13. Vinding GR, Miller IM, Zarchi K, Ibler KS, Ellervik C, Jemec GB. The prevalence of inverse recurrent suppuration: a population-based study of possible hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):884-9.
14. Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, Montgomery MO, Stang P. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):412-9.
15. Revuz JE, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(4):596-601.
16. Miller IM, McAndrew RJ, Hamzavi I. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):7-16.

17. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29(4):619-44.
18. Garg A, Lavian J, Lin G, Strunk A, Alloo A. Incidence of hidradenitis suppurativa in the United States: A sex and age adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):118-22.
19. Canoui-Poitrine F, Le Thuaud A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(6):1506-11.
20. von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14(5):389-92.
21. Schrader AM, Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):460-7.
22. Barth JH, Layton AM, Cunliffe WJ. Endocrine factors in pre and postmenopausal women with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 1996;134(6):1057-9.
23. Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. Ethnicity and hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2014;134(11):2842-3.
24. Kelly G, Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Hidradenitis suppurativa: the role of immune dysregulation. *Int J Dermatol*. 2014;53(10):1186-96.
25. von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):367-71.
26. Yu CC, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol*. 1990;122(6):763-9.
27. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol*. 2009;18(10):821-32.
28. Nazary M, van der Zee HH, Prens EP, Folkerts G, Boer J. Pathogenesis and pharmacotherapy of Hidradenitis suppurativa. *Eur J Pharmacol*. 2011; 672(1-3):1-8.
29. von Laffert M, Helmbold P, Wohlrab J, Fiedler E, Stadie V, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. *Exp Dermatol*. 2010;19(6):533-7.
30. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: an update. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S8-11.
31. Egeberg A, Jemec GBE, Kimball AB, Bachelez H, Gislasen GH, Thyssen JP, et al. Prevalence and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2017;137(5):1060-64.
32. Deckers IE, Benhadou F, Koldijk MJ, Del Marmol V, Horváth B, Boer J, et al. Inflammatory bowel disease is associated with hidradenitis suppurativa: Results from a multicenter crosssectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):49-53.

33. van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol*. 2012;21(10):735-9.
34. Roussomoustakaki M, Dimoulis P, Chatzicostas C, Kritikos HD, Romanos J, Panayiotides JG, et al. Hidradenitis suppurativa associated with Crohn's disease and spondyloarthritis: response to antiTNF therapy. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):1000-4.
35. van der Zee HH, van der Woude CJ, Florencia EF, Prens EP. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):195-7.
36. Giamarellos-Bourboulis EJ, Antonopoulou A, Petropoulou C, Mouktaroudi M, Spyridaki E, Baziaka F, et al. Altered innate and adaptive immune responses in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2007;156(1):51-6.
37. Arenbergerova M, Gkalpakiotis S, Arenberger P. Effective long-term control of refractory hidradenitis suppurativa with adalimumab after failure of conventional therapy. *Int J Dermatol*. 2010;49(12):1445-9.
38. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):205-17.
39. Harde V, Mrowietz U. Treatment of severe recalcitrant hidradenitis suppurativa with adalimumab. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(2):139-41.
40. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Increased serum tumour necrosis factor-alpha in hidradenitis suppurativa patients: is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha agents? *Acta Derm Venereol*. 2009;89(6):601-3.
41. van der Zee HH, de Ruiter L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1b and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-alpha and IL-1b. *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1292-8.
42. Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C, Witte E, Schneider-Burrus S, Kunz S, et al. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol*. 2011;186(2):1228-39.
43. Vilanova I, Hernández JL, Mata C, Durán C, García-Unzueta MT, Portilla V, et al. Insulin resistance in hidradenitis suppurativa: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):820-24.
44. Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity*. 2004;21(2):241-54.
45. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, Metternich D, Kokolakis G, Kurek A, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with Acne inversa. *PLoS One*. 2012;7(2):1-9.
46. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science*. 2010;330(6007):1065.
47. Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Correlation of early-onset hidradenitis suppurativa with stronger genetic susceptibility and more widespread involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(3):485-8.

48. Gao M, Wang PG, Cui Y, Yang S, Zhang YH, Lin D, et al. Inversa acne (hidradenitis suppurativa): a case report and identification of the locus at chromosome 1p21.11q25.3. *J Invest Dermatol.* 2006;126(6):1302-6.
49. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch signalling: the unifying mechanism explaining the pathogenesis of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Br J Dermatol.* 2013;168(4):876-8.
50. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, Barker JNW. γ Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(3):601-7.
51. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: an approach to pathogenesis by evidence from translational biology. *Exp Dermatol.* 2013;22(3):172-7.
52. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Dafou D, Hills A, Mortimer P, et al. Mutations in the γ -secretase genes NCSTN, PSENEN, and PSEN1 underlie rare forms of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J Invest Dermatol.* 2012;132(10):2459-61.
53. Ingram JR. The Genetics of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):23-8.
54. Frew JW, Vekic DA, Woods J, Cains GD. A systematic review and critical evaluation of reported pathogenic sequence variants in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):987-98.
55. Savva A, Kanni T, Damoraki G, Kotsaki A, Giatrakou S, Grech I, et al. Impact of Toll-like receptor-4 and tumour necrosis factor gene polymorphisms in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2013;168(2):311-7.
56. Joseph MA, Jayaseelan E, Ganapathi B, Stephen J. Hidradenitis suppurativa treated with finasteride. *J Dermatolog Treat.* 2005;16(2):75-8.
57. Randhawa HK, Hamilton J, Pope E. Finasteride for the treatment of hidradenitis suppurativa in children and adolescents. *JAMA Dermatol.* 2013;149(6):732-5.
58. Kraft JN, Searles GE. Hidradenitis suppurativa in 64 female patients: retrospective study comparing oral antibiotics and antiandrogen therapy. *J Cutan Med Surg.* 2007;11(4):125-31.
59. Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA. A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 1986;115(3):263-8.
60. Vossen AR, van Straalen KR, Prens EP, van der Zee HH. Menses and pregnancy affect symptoms in hidradenitis suppurativa: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):155.
61. Lapins J, Jarstrand C, Emtestam L. Coagulase-negative staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbon dioxide laser surgery. *Br J Dermatol.* 1999;140(1):90-5.
62. Sartorius K, Killasli H, Oprica C, Sullivan A, Lapins J. Bacteriology of hidradenitis suppurativa exacerbations and deep tissue cultures obtained during carbon dioxide laser treatment. *Br J Dermatol.* 2012;166(4):879-83.
63. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):831-9.

64. Micheletti RG. Hidradenitis suppurativa: current views on epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology. *Semin Cutan Med Surg.* 2014;33(3 Suppl):S48-50.
65. Gronau E, Pannek J. [Diagnosis and treatment of acne inversa]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002;127:1761-3.
66. Kathju S, Lasko LA, Stoodley P. Considering hidradenitis suppurativa as a bacterial biofilm disease. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;65(2):385-9.
67. Ring HC, Bay L, Nilsson M, Kallenbach K, Miller IM, Saunte DM, et al. Bacterial biofilm in chronic lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):993-1000.
68. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, Lilje B, Bay L, Riis PT, et al. The Follicular Skin Microbiome in Patients With Hidradenitis Suppurativa and Healthy Controls. *JAMA Dermatol.* 2017;153(9):897-905.
69. Pedraz Muñoz J, Daudén E. Manejo práctico de la hidrosadenitis supurativa. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(2):101-10.
70. Faivre C, Villani AP, Aubin F, Lipsker D, Bottaro M, Cohen JD, et al. Hidradenitis suppurativa (HS): An unrecognized paradoxical effect of biologic agents (BA) used in chronic inflammatory diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1153-9.
71. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(1):51-7.
72. Micheletti RG. Natural history, presentation, and diagnosis of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg.* 2014;33(3 Suppl):S51-3.
73. Poli F, Wolkenstein P, Revuz J. Back and face involvement in hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 2010;221(2):137-41.
74. Larralde M, Abad ME, Muñoz AS, Luna P. Childhood flexural comedones: a new entity. *Arch Dermatol.* 2007;143(7):909-11.
75. Smith HS, Chao JD, Teitelbaum J. Painful hidradenitis suppurativa. *Clin J Pain.* 2010;26(5):435-44.
76. Jemec GB, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(6):994-9.
77. Poli F, Jemec GBE, Revuz J. Clinical Presentation. En: Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ, editores. *Hidradenitis Suppurativa.* Heidelberg: Springer; 2006. p. 12-15.
78. Kamp S, Fiehn AM, Stenderup K, Rosada C, Pakkenberg B, Kemp K, et al. Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2011;164(5):1017-22.
79. Baughman SM, Cespedes RD. Unusual presentation of hidradenitis suppurativa with massive enlargement of penis. *Urology.* 2004;64(2):377-8.
80. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):706-8.

81. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol*. 2013;133(1):97-103.
82. Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, Lophaven S, Dufour DN, Jemec GB, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(4):473-8.
83. Shavit E, Dreiher J, Freud T, Halevy S, Vinker S, Cohen AD. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(2):371-6.
84. Crowley JJ, Mekkes JR, Zouboulis CC, Scheinfeld N, Kimball A, Sundaram M, et al. Association of hidradenitis suppurativa disease severity with increased risk for systemic comorbidities. *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1561-5.
85. Ahonen KA. Hidradenitis suppurativa. Chipping away at causes and cures. *Adv Nurse Pract*. 2010;18(6):31-3.
86. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GB. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2003;149(1):211-3.
87. Revuz J. Modifications to the Sartorius score and instructions for evaluating the severity of suppurative hidradenitis. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134(2):173-4.
88. Sartorius K, Killasli H, Heilborn J, Jemec GB, Lapins J, Emtestam L. Interobserver variability of clinical scores in hidradenitis suppurativa is low. *Br J Dermatol*. 2010;162(6):1261-8.
89. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(12):846-55.
90. Kimball AB, Jemec GB, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1434-42.
91. García-Martínez FJ, Pascual JC, López-Martín I, Pereyra-Rodríguez JJ, Martorell Calatayud A, Salgado-Boquete L, et al. Actualización en hidrosadenitis supurativa en Atención Primaria. *Semergen*. 2017;43(1):34-42.
92. Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, et al. Actualización en hidradenitis supurativa (II): aspectos terapéuticos. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(9):716-24.
93. Scheinfeld N. Treatment of hidradenitis suppurativa associated pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, celecoxib, gabapentin, pregabalin, duloxetine and venlafaxine. *Dermatol Online J*. 2013;19(11):1-19.
94. Asgeirsson T, Nunoo R, Luchtefeld MA. Hidradenitis suppurativa and pruritus ani. *Clin Colon Rectal Surg*. 2011;24(1):71-80.
95. Hughes R, Kelly G, Sweeny C, Lally A, Kirby B. The medical and laser management of hidradenitis suppurativa. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(2):111-23.

96. Samycia M, Brassard A. Adalimumab in treatment-resistant hidradenitis suppurativa following recurrence after extensive affected area excision: a review of biologics therapy. *J Cutan Med Surg.* 2013;17(1 Suppl):S23-32.
97. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GB. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2011;165(2):391-8.
98. Sotiriou E, Goussi C, Lallas A, Chovarda E, Apalla Z, Lazaridou E, et al. A prospective open-label clinical trial of efficacy of the every week administration of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(5 Suppl):s15-20.
99. Martin-Ezquerro G, Masferrer E, Masferrer-Niubò M, Ferran M, Sánchez-Regaña M, Collgros H, et al. Use of biological treatments in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(1):56-60.
100. Jemec GBE, Gottlieb A, Forman S, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: Results from PIONEER II, a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Abstract presented at: European Academy of Dermatology and Venereology; October 8-12, 2014; Amsterdam, Netherlands. Abstract FC08.3.
101. Moriarty B, Jiyad Z, Creamer D. Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):986-7.
102. Ellis LZ. Hidradenitis suppurativa: surgical and other management techniques. *Dermatol Surg.* 2012;38(4):517-36.
103. Tzellos T, Zouboulis CC, Gulliver W, Cohen AD, Wolkenstein P, Jemec GBE. Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol.* 2015;173(5):1142-55.
104. Melnik BC, Zouboulis CC. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp Dermatol.* 2013;22(5):311-5.
105. Kromann CB, Ibler KS, Kristiansen VB, Jemec GB. The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(5):553-7.
106. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, Boer J, Prens EP, Jemec GB. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2014;171(4):819-24.
107. Mikkelsen PR, Dufour DN, Zarchi K, Jemec GB. Recurrence rate and patient satisfaction of CO2 laser evaporation of lesions in patients with hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *Dermatol Surg.* 2015;41(2):255-60.
108. Shalom G, Freud T, Harman-Boehm I, Polishchuk I, Cohen AD. Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):464-70.
109. Bettoli V, Naldi L, Cazzaniga S, Zauli S, Atzori L, Borghi A, et al. Overweight, diabetes and disease duration influence clinical severity in hidradenitis suppurativa-acne inversa: evidence from the national Italian registry. *Br J Dermatol.* 2016;174(1):195-7.
110. König A, Lehmann C, Rempel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 1999;198(3):261-4.

111. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A. Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):709-14.
112. Mortaz E, Adcock IM, Ito K, Kraneveld AD, Nijkamp FP, Folkerts G. Cigarette smoke induces CXCL8 production by human neutrophils via activation of TLR9 receptor. *Eur Respir J*. 2010;36(5):1143-54.
113. Gill L, Williams M, Hamzavi I. Update on hidradenitis suppurativa: connecting the tracts. *F1000Prime Rep*. 2014;6:112.
114. Broder C, Becker-Pauly C. The metalloproteases meprin α and meprin β : unique enzymes in inflammation, neurodegeneration, cancer and fibrosis. *Biochem J*. 2013;450(2):253-64.
115. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1144-50.
116. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(9):1101-8.
117. Arun B, Loffeld A. Long-standing hidradenitis suppurativa treated effectively with metformin. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(8):920-1.
118. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):756-63.
119. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):68-73.
120. Stefanadi EC, Dimitrakakis G, Antoniou CK, Chalkoumas D, Punjabi N, Dimitrakaki IA, et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:9.
121. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 112(20):3066-72.
122. Labazi H, Trask AJ. Coronary microvascular disease as an early culprit in the pathophysiology of diabetes and metabolic syndrome. *Pharmacol Res*. 2017;123:114-21.
123. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165(22):2644-50.
124. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2105-20.
125. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709-16.

126. Miller IM, Ellervik C, Vinding GR, Zarchi K, Ibler KS, Knudsen KM, et al. Association of metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2014;150(12):1273-80.
127. Nikolopoulou A, Kadoglou NP. Obesity and metabolic syndrome as related to cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012;10(7):933-9.
128. Fizelova M, Jauhiainen R, Kangas AJ, Soininen P, Ala-Korpela M, Kuusisto J, et al. Differential associations of inflammatory markers with insulin sensitivity and secretion: the prospective METSIM study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3600-9.
129. Beavers KM, Nicklas BJ. Effects of lifestyle interventions on inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Front Biosci (Schol Ed).* 2011;3:168-77.
130. Zhou S-S, Li D, Zhou YM, Cao JM. The skin function: a factor of antimetabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr.* 2012;4(1):15.
131. Lim ZV, Oon HH. Management of hidradenitis suppurativa in patients with metabolic comorbidities. *Ann Dermatol.* 2016;28(2):147-51.
132. Veysey EC. Hidradenitis suppurativa and the metabolic syndrome. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):325-6.
133. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287(3):356-9.
134. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004;164(10):1066-76.
135. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report.* 2009;13:1-7.
136. Reaven GM. Syndrome X. *Blood Press Suppl.* 1992;4:13-6.
137. Reaven GM. The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? *J Intern Med.* 2011;269(2):127-36.
138. Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.
139. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991;14(3):173-94.
140. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology.* 2003;144(6):2195-200.
141. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes.* 2003;52(12):2882-7.

142. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesity, insulin resistance and increase in adipokines levels: importance of the diet and physical activity. *Nutr Hosp.* 2009;24(4):415-21.
143. Leroith D. Pathophysiology of the metabolic syndrome: implications for the cardiometabolic risks associated with type 2 diabetes. *Am J Med Sci.* 2012;343(1):13-6.
144. Ferraz-Amaro I, Gonzalez-Juanatey C, López-Mejias R, Riancho-Zarrabeitia L, González-Gay MA. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:710928.
145. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JW, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS ONE* 2012;7(12):e52036.
146. Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, de Vera-González A, González-Delgado A, Olmos JM, Hernández JL, et al. Insulin resistance in systemic lupus erythematosus patients: contributing factors and relationship with subclinical atherosclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(6):885-892.
147. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation.* 2005;111(11):1448-54.
148. Goh TT, Masón TM, Gupta N, So A, Lam TK, Lam L, et al. Lipid-induced beta-cell dysfunction in vivo in models of progressive beta-cell failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(2):E549-60.
149. Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int.* 2006;70(9):1560-6.
150. Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation.* 2004;110(11):1507-12.
151. Serne EH, de Jongh RT, Eringa EC, Ijzerman RG, de Boer MP, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction: causative role in the association between hypertension, insulin resistance and the metabolic syndrome? *Essays Biochem.* 2006;42:163-76.
152. Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi I. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(4):699-703.
153. Xu H, Xiao X, He Y, Zhang X, Li C, Mao Q, et al. Increased serum interleukin-6 levels in patients with hidradenitis suppurativa. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(1):82-4.
154. Maruotti N, d'Onofrio F, Cantatore FP. Metabolic syndrome and chronic arthritis: effects of anti-TNF- α therapy. *Clin Exp Med.* 2015;15(4):433-38.
155. Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin resistance and skin diseases. *Scientific World J.* 2015;2015:479354.
156. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(11):2276-83.
157. Malara A, Hughes R, Jennings L, Sweeney CM, Lynch M, Awdeh F, et al. Adipokines are dysregulated in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):792-3.
158. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes.* 2002;51(12):3391-99.

159. Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR. Risk of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):429-34.
160. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2014;63(4):250-9.
161. Bai F, Zheng W, Dong Y, Wang J, Garstka MA, Li R, et al. Serum levels of adipokines and cytokines in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(1):1266-78.
162. Durmus U, Duran C, Ecirli S. Visceral adiposity index levels in overweight and/or obese, and non-obese patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and inflammatory parameters. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(5):487-97.
163. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*. 2006;49(4):744-7.
164. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-808.
165. Winer S, Winer DA. The adaptive immune system as a fundamental regulator of adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Immunol Cell Biol*. 2012;90(8):755-62.
166. Scotece M, Conde J, López V, Lago F, Pino J, Gómez-Reino JJ, et al. Adiponectin and Leptin: New Targets in Inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(1):97-102.
167. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):447-52.
168. Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):649-55.
169. Wolk K, Sabat R. Adipokines in psoriasis: an important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):305-17.
170. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005;26(3):439-51.
171. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(3):282-9.
172. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(1):79-83.
173. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;290(3):1084-9.
174. Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metab*. 2013;17(2):185-96.
175. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):772-83.

176. Ceddia RB, Somwar R, Maida A, Fang X, Bikopoulos G, Sweeney G. Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells. *Diabetologia*. 2005;48(1):132-9.
177. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc Cc, Itani SI, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(25):16309-13.
178. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002;8(11):1288-95.
179. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, López-López C, Martínez-Ortega J, Gómez-Rodríguez A, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014;18(1):37-45.
180. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol*. 2011;20(2):81-7.
181. Shibata S, Tada Y, Hau CS, Mitsui A, Kamata M, Asano Y, et al. Adiponectin regulates psoriasiform skin inflammation by suppressing IL-17 production from gammadelta-T cells. *Nat Commun*. 2015;6:7687.
182. Brown JE, Conner AC, Digby JE, Ward KL, Ramanjaneya M, Randeve HS, et al. Regulation of beta-cell viability and gene expression by distinct agonist fragments of adiponectin. *Peptides*. 2010;31(5):944-9.
183. Rakatzi I, Mueller H, Ritzeler O, Tennagels N, Eckel J. Adiponectin counteracts cytokine and fatty acid-induced apoptosis in the pancreatic beta-cell line INS-1. *Diabetologia*. 2004;47(2):249-58.
184. Wijesekara N, Krishnamurthy M, Bhattacharjee A, Suhail A, Sweeney G, Wheeler MB. Adiponectin-induced ERK and Akt phosphorylation protects against pancreatic beta cell apoptosis and increases insulin gene expression and secretion. *J Biol Chem*. 2010;285(44):33623-31.
185. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. 2002;51(2):536-40.
186. Yu Z, Han S, Cao X, Zhu C, Wang X, Guo X. Genetic polymorphisms in adipokine genes and the risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(2):396-406.
187. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361(9353):226-8.
188. Zhu W, Cheng KK, Vanhoutte PM, Lam KS, Xu A. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(5):361-74.
189. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(3):267-78.
190. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;302(2):179-88.
191. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007;18(3-4):313-25.

192. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1930-5.
193. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev.* 2006;27(7):762-78.
194. Bae YJ, Kim SH, Chung JH, Song SW, Kim KS, Kim MK, et al. Evaluation of Adiposity-Related Biomarkers as Metabolic Syndrome Indicators. *Clin Nutr Res.* 2013;2(2):91-99.
195. Bremer AA, Jialal I. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome. *J Obes.* 2013;2013:393192.
196. Kim JY, Ahn SV, Yoon JH, Koh SB, Yoon J, Yoo BS, et al. Prospective study of serum adiponectin and incident metabolic syndrome: the ARIRANG study. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1547-53.
197. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372(6505):425-32.
198. Tesouro M, Mascali A, Franzese O, Cipriani S, Cardillo C, Di Daniele N. Chronic kidney disease, obesity, and hypertension: the role of leptin and adiponectin. *Int J Hyperten.* 2012;2012:943605.
199. Morton GJ. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. *J Physiol.* 2007;583(Pt 2):437-443.
200. Gualillo O, Eiras S, Lago F, Dieguez C, Casanueva FF. Elevated serum leptin concentrations induced by experimental acute inflammation. *Life Sci.* 2000;67(20):2433-41.
201. Unger RH. Leptin physiology: a second look. *Regul Pept.* 2000;92(1-3):87-95.
202. Otero M, Lago R, Gómez R, Dieguez C, Lago F, Gómez-Reino J, et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(8):944-50.
203. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol.* 2005;174(6):3137-42.
204. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.* 2002;110(8):1093-103.
205. Gómez R, Conde J, Gómez Reino JJ, Lago F, Gualillo O. Las adipocinas: mediadores emergentes de la respuesta inmune y de la inflamación. *Reumatol Clin.* 2009;5(1 Suppl):6-12.
206. Singla P, Bardoloi A, Parkash AA. Metabolic effects of obesity: a review. *World J Diabetes.* 2010;1(3):76-88.
207. Gannagé-Yared MH, Khalife S, Semaan M, Fares F, Jambart S, Halaby G. Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly men. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):167-76.
208. Yadav A, Jyoti P, Jain SK, Bhattacharjee J. Correlation of adiponectin and leptin with insulin resistance: a pilot study in healthy North Indian population. *Indian J Clin Biochem.* 2011;26(2):193-6.

209. Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(6):345-52.
210. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409(6818):307-12.
211. Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW, Lloyd Hiler M. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;300(3):674-8.
212. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;300(2):472-6.
213. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;309(2):286-90.
214. Tarkowski A, Bjersing J, Shestakov A, Bokarewa MI. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. *J Cell Mol Med.* 2010;14(6B):1419-31.
215. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5452-5.
216. McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM, Lauer MN, et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2407-10.
217. Xu W, Yu L, Zhou W, Luo M. Resistin increases lipid accumulation and CD36 expression in human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;351(2):376-82.
218. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;334(4):1092-101.
219. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmarsson AA, Gunnarsson SI, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol.* 2008;159(2):342-50.
220. Cho Y, Lee SE, Lee HC, Hur J, Lee S, Youn SW, et al. Adipokine resistin is a key player to modulate monocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells, leading to progression of atherosclerosis in rabbit carotid artery. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(1):99-109.
221. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation.* 2003;108(6):736-40.
222. Melone M, Wilsie L, Palyha O, Strack A, Rashid S. Discovery of a new role of human resistin in hepatocyte low-density lipoprotein receptor suppression mediated in part by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(19):1697-705.
223. Rae C, Graham A. Human resistin promotes macrophage lipid accumulation. *Diabetologia.* 2006;49(5):1112-4.
224. Utzschneider KM, Carr DB, Tong J, Wallace TM, Hull RL, Zraika S, et al. Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. *Diabetologia.* 2005;48(11):2330-3.

225. Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, Al Daghri N, Field A, Hanif W, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism*. 2004;53(4):430-4.
226. Ukkola O. Resistin - a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol*. 2002;147(5):571-4.
227. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.
228. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911-9.
229. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(12):716-24.
230. Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett*. 2005;579(2):295-301.
231. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419.
232. Warnecke C, Manousaridis I, Herr R, Terris DD, Goebeler M, Goerdt S, et al. Cardiovascular and metabolic risk profile in German patients with moderate and severe psoriasis: a case control study. *Eur J Dermatol*. 2011;21(5):761-70.
233. Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:385-422.
234. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2008;128(5):1064-67.
235. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-271.
236. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2005;352(18):1899-1912.
237. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Abello MV, Novitskaya I, Pierson KC, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol*. 2009;129(1):79-88.
238. Michalak-Stoma A, Pietrzak A, Szepietowski JC, Zalewska-Janowska A, Paszkowski T, Chodorowska G: Cytokine network in psoriasis revisited. *Eur Cytokine Netw*. 2011;22(4):160-8.
239. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Goulis DG. Serum Leptin, Resistin, and Adiponectin Concentrations in Psoriasis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Dermatology*. 2017;233(5):378-89.
240. Paz-Filho G, Mastronardi C, Franco CB, Wang KB, Wong ML, Licinio J. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(9):597-607.
241. Abella V, Scotece M, Conde J, López V, Lazzaro V, Pino J, et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *J Immunol Res*. 2014;2014:343746.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi gratitud a todos aquellos que, de una manera u otra, han contribuido a la consecución de este documento.

A mi director, el Doctor Marcos Antonio González López, por su cercanía, por su implicación y por su inmejorable trato.

A mi madre, a Raquel y a mis amigos, a los que agradezco su apoyo, cariño y paciencia durante esta etapa. A todos ellos les dedico este Trabajo de Fin de Grado.